

Aus der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik
Abteilung für Pneumologie
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Klinische Untersuchungen zur Dosis-Wirkungsrelation des neuen spezifisch adrenergen Bronchodilatators NAB 365

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von
Thomas Kanitz
aus New York, New York, USA

Mainz 1980

Aus der II. Medizinischen Klinik
und Poliklinik
Abteilung für Pneumologie
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Klinische Untersuchungen
zur Dosis-Wirkungsrelation des neuen
spezifisch adrenergen Bronchodilatators NAB 365

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von

Thomas Kanitz

aus New York, New York, U.S.A.

Mainz 1980



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Einleitung

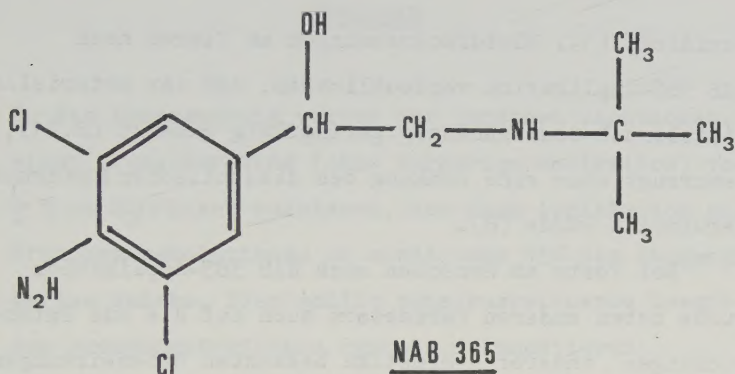
Seit der Erforschung der Pathogenese der obstruktiven Lungenkrankheiten ist man bemüht, die biochemischen Vorgänge zu unterbrechen, die zu einer Erhöhung des Atemwiderstandes führen. Von besonderer Bedeutung ist die Behandlung der Lungenerkrankungen, bei denen destruktive Umwandlungen der Bronchiolen nicht unmittelbar eintreten, deren glatte Muskelzellen anfangs noch pharmakologisch beeinflussbar bleiben. Die Reversibilität des Atemwiderstandes ist beim Asthma bronchiale ein charakteristisches Merkmal (22), so daß eine biochemische Therapie sich anbietet. Neben den Substanzen der chemischen Wirkgruppe um Theophyllin finden Sympathomimetika mit spezifischer Wirkung auf adrenerge β -Rezeptoren Einsatz (23). Durch Stimulierung Letzterer wird die Bildung von zyklischem AMP aus ATP beschleunigt, und damit wird über die Aktivierung der Kalzium-Pumpe die Relaxation der Bronchialmuskulatur herbeigeführt (6,23). Zusätzlich wird eine Hemmung der Bildung und Freilassung von spezifischen Mediatoren beim Zustandekommen des Asthma-Anfalls beschrieben (7,22).

Lange Zeit stand neben Adrenalin nur das Isoprenalin in der Therapie des Asthma bronchiale zur Verfügung; es wies im broncholytisch wirkenden Dosisbereich eine nur relativ kurze biologische Halbwertszeit auf und stimulierte

auch die β -Rezeptoren des Herzens (7). Nach der Entdeckung von Strukturunterschieden bei den β -Rezeptoren und ihrer Einteilung in eine β_1 - und β_2 -Gruppe durch LANDS et al. und ARNOLD et al. war man bemüht, Pharmaka mit weitgehend selektiver Wirkung auf Rezeptoren des letztgenannten Typs zu entwickeln, da bei hervorragender bronchodilatatorischer Wirkung cardiale Effekte weitgehend zurücktreten (2,19). In diesem Zusammenhang wurden mehrere β_2 -stimulierende Substanzen entwickelt und klinisch experimentellen Tests unterworfen, unter ihnen Hexoprenalin, Terbutalin, Orciprenalin und Metaproterenol. Hierbei zeigte sich zwar ein deutlicher bronchospasmolytischer Effekt, in einzelnen Fällen war jedoch nach Medikament-einnahme eine Herzfrequenzzunahme zu erkennen (5,11,12, 30). Durch systematische Untersuchungen an substituierten Phenyläthanolaminen wurde erstmals von KECK, KRÜGER, und Mitarbeitern (16) 1972 eine neue chemische Substanz entwickelt mit β_2 -stimulierender Potenz, über deren pharmakologisches Wirkungsprofil an einem ausgewählten Probandenkollektiv in der vorliegenden Arbeit berichtet wird.

Es handelt sich um das 1-(4-Amino-3,5-dichlorphenyl)-2-tertiärbutylaminoäthanol, das die Versuchsbezeichnung NAB 365 erhielt und als "Clenbuterol" in der jüngsten Vergangenheit mehrfach getestet worden ist ⁺.

⁺ Hersteller: Dr. Karl Thomae GmbH, Biberach an der Riß



Clenbuterol wurde von KECK et al. (16) bei Synthesen neuer Amino-Halogen-substituierter Phenyl-aminoäthanol als ein Produkt entdeckt, das im Tierversuch eine sehr gute perorale Resorption aufwies sowie eine weitgehend selektive Affinität zu den adrenergen β_2 -Rezeptoren (7, 8, 16). Im Tierversuch zeigte diese Substanz eine wesentlich länger anhaltende Mimese der β_2 -Rezeptoren der Bronchiolen als zum Beispiel Isoproterenol (8, 21), verbunden mit einer ausgeprägten broncholytischen Wirkkomponente (7, 8). Überraschend bei einer Substanz dieser Wirkgruppe war eine von der Dosis abhängige β_1 -blockierende Wirkung am Herzen festzustellen (8), lediglich eine schwach chronotrope Wirkung wurde beschrieben (8, 21). Organuntersuchungen aus vorangegangenen Tierversuchen zeigten nicht die von anderen β -Sympathomimetika (wie zum Beispiel Orci- und Isoprenalin) bekannte Kardio-

toxizität (1). Blutdruckmessungen an Tieren nach NAB 365-Applikation verdeutlichten, daß der arterielle Mitteldruck dosisabhängig geringfügig gesenkt (8,21), bevorzugt aber eine Senkung des diastolischen Blutdrucks verursacht wurde (8).

Bei Tests am Menschen nach NAB 365-Applikation wurde neben anderen Parametern auch auf die aus Untersuchungen anderer β -Mimetika bekannten Nebenwirkungen geachtet, unter anderem auch auf feinschlägigen Tremor (12,34). Bezüglich der Bronchospasmolyse konnten klinische Untersuchungen bislang die Erwartungen der tierpharmakologischen Tests bestätigen (3,4,10,14,15,17,18,20,31,36). RENOVANZ und NONHOFF (27) konnten feststellen, daß gesunde Versuchspersonen nach Einnahme pharmakologisch wirksamer Dosen Clenbuterol weder einen Tremor aufwiesen, noch daß ein bereits bestehender Tremor verstärkt wurde. Eine Beeinflussung des EKGs bei Arrhythmien und anderen pathologischen EKG-Bildern nach NAB 365-Applikation zeigte sich nicht (13). Die Ergebnisse der genannten Prüfungen wurden bei der Untersuchungsplanung dieser Arbeit beachtet.

Methodik

In die Untersuchung wurden nur Personen einbezogen, die einen Atemwiderstand (ohne vorherige Medikation) von $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O/l/sec}$ aufwiesen, der nach Applikation eines Bronchospasmolytikums um mindestens 15% des Ausgangswertes abnahm. Dies sollte eine ausreichende Reagibilität des bronchomotorischen Systems dokumentieren.

Im Archiv der Lungenfunktionsabteilung des pneumologischen Instituts der Universitätskliniken in Mainz (Direktor der Abteilung: Prof. Dr. med. R. Ferlinz) wurden anhand von Meßdaten früherer Untersuchungen Personen ermittelt, die den beschriebenen Auswahlkriterien entsprechen könnten und schriftlich eingeladen, in der Lungenfunktionsabteilung vorstellig zu werden. In diesem Schreiben wurde darauf hingewiesen, wenn möglich keine bronchialerweiternden Medikamente an diesem Tag einzunehmen, um die später gemessenen Parameter nicht zu beeinflussen. Nach Eintreffen wurden die Probanden einer Messung des Atemwegswiderstandes (Resistance, R) unterzogen. Diese (und alle später zu erfolgenden) Messungen wurden mit einem Ganzkörperplethysmographen (Firma Jäger, Würzburg, Baujahr 1967) durchgeführt. Es handelte sich hierbei um ein volumenkonstantes Gerät; durch die Versuchsperson bedingte Druckunterschiede (Atemarbeit, Expansion des Thorax bei Inspiration) wurden aufgezeichnet bei isothermen Bedingungen (zur Erhaltung des BOYLE-MARIOTTE-

Gesetzes $p_1 \cdot V_1 = p_2 \cdot V_2 = \text{konstant}$), um laut

$$\text{Atemwegswiderstand} = \frac{\text{intraalveolärer Druck}}{\text{Atemstromstärke}}$$

die Resistance mit Hilfe eines Nomogramms zu ermitteln (24, 37).

War die Resistance ≥ 5 cm H₂O/l/sec, erhielt der Proband drei Hübe aus einem bronchospasmolytischen Dosieraerosol (verwandt wurde Sultanol^R; ein Hub entspricht laut Packungsbeischrift 0.1 mg Salbutamol). Zehn Minuten nach Applikation erfolgte eine weitere Messung der Resistance; nahm dieser Wert um mindestens 15% zum vorher ermittelten ab, so wurde diese Person in die weitere Austestung einbezogen. An den nächsten vier aufeinander folgenden Tagen unterzog sich der Proband einmal täglich zur jeweils gleichen Tageszeit einer inhalativen Applikation von Clenbuterol mittels eines IPPB-Gerätes (Firma Bird, Mark 8); als Leerwert vor der Anwendung wurden bronchialer Strömungswiderstand, Blutdruck (nach Riva-Rocci), Pulsfrequenz (Palmation) und Atemfrequenz gemessen.

Die Testsubstanz lag in vier unterschiedlichen, in Eindosisbehältern abgefüllte Chargen vor:

- a) 6 µg in 0.2 ml Lösung
- b) 12 µg in 0.2 ml Lösung
- c) 18 µg in 0.3 ml Lösung
- d) 24 µg in 0.4 ml Lösung.

Jede Charge wurde mit 5 ml einer isotonen Kochsalzlösung verdünnt, die Applikationsdauer betrug in jedem Fall 15 Minuten. Nach einer Pause von zehn Minuten unterzog sich der Proband erneut einer Messung der Resistance; 30 Minuten nach Inhalation erfolgte die letzte Bestimmung von R zusammen mit Puls-, Atemfrequenz- und Blutdruckkontrolle an jedem Prüfungstag.

Die Untersuchung erfolgte in Einfachblindtechnik mit randomisierter Zuteilung der einzelnen Dosierungen nach dem folgenden Schema:

<u>Medikationsplan</u>				
Applikationsfolge				
<u>Prob</u>	<u>1.</u>	<u>2.</u>	<u>3.</u>	<u>4. Tag</u>
1	d	a	b	c
2	b	c	d	a
3	c	d	a	b
4	c	d	a	b
5	d	a	b	c
6	a	b	c	d
7	a	b	c	d
8	b	c	d	a
9	c	d	a	b
10	d	a	b	c

Die Probanden wurden davon in Kenntnis gesetzt, für die Gesamtdauer der Untersuchung keine bronchialerweiternden Medikamente einzunehmen, um die Messungen nicht zu verfälschen. Die pharmakologische Behandlung

von Begleiterkrankungen, sofern diese den Test nicht beeinflusste, wurde weitergeführt. Nebenwirkungen von Clenbuterol, insbesondere ein nach Applikation auftretender oder sich verstärkender Tremor, wurden dokumentiert und in ihrem Ausmaß beurteilt, ebenso wie die allgemeine Verträglichkeit der Substanz.

Patientengut

Von insgesamt 182 ermittelten Personen kamen 65 der schriftlichen Aufforderung nach. Von ihnen mußten 55 von der weiteren Untersuchung ausgeschlossen werden; die Gründe sind der folgenden Tabelle zu entnehmen.

Abbruch wegen	31	weil R -Ausgangswert ≤ 5 cmH ₂ O/l/sec
<u>Nichteignung</u>	12	weil R -Abnahme nach Medikation $\leq 15\%$

<u>Nichterscheinen</u>	10
------------------------	----

Abbruch wegen	
<u>Erkrankung</u>	2

Total	55
-------	----

Die untersuchte Probandengruppe bestand schließlich aus sieben Frauen und drei Männern. Das durchschnittliche Alter betrug bei den weiblichen Probanden $\bar{x}_1 = 45.7$, bei den Männern $\bar{x}_2 = 74$ Jahre. Drei Probanden gaben eine chronisch asthmatoide Bronchitis in der Anamnese an, sieben klagten über Asthma bronchiale. Bei neun Personen bestand ein gesteigerter Atemwegs-widerstand seit mindestens sieben Jahren, ein Proband litt seit drei Monaten daran. Fünf Testpersonen nahmen regelmäßig bronchospasmolytisch wirksame Medikamente ein; eine Probandin

wurde zusätzlich zur spasmolytischen Therapie mit einem Kortisonpräparat behandelt, eine weitere nahm ausschließlich ein Glukokortikoid ein. Vier Testpersonen gaben keine pharmakologische Therapie ihres Lungenleidens an.

Ergebnisse

Resistance

Die geforderte Reagibilität des bronchomotorischen Systems, dokumentiert durch die Änderung des R - Wertes nach Salbutamol-Applikation zum Leerwert (in Prozent ausgedrückt) um mindestens 15, wurde von allen zehn Probanden erreicht (Tab. 1). Man erkennt, daß im Mittel die Resistance von einem Ausgangswert von 9.99 auf 5.4 cm H₂O/l/sec sank. Die Differenz von 4.59 entspricht einer prozentualen Abnahme zum Leerwert von 49.25%. Die Bestimmung des Korrelationskoeffizienten mit 0.84 sowie die Durchführung des T - Tests lassen hier laut oben festgelegter Definition der Irrtumswahrscheinlichkeit eine hohe bis sehr hohe Signifikanz erkennen.

Nach Applikation der Testsubstanz gemäß randomisiertem Applikationsschema an den darauffolgenden vier Prüfungstagen wurden die R - Änderungen ermittelt, die in Tabelle 2 zusammengefaßt sind. In 74 der insgesamt 80 erfolgten Messungen nach Clenbuterol-Applikation zeigte sich eine Abnahme der Resistance gegenüber dem Leerwert, gemessen zum Zeitpunkt 0. Lediglich 3 Testpersonen lassen eine Zunahme des Atemwegswiderstandes einmalig pro Person nach Applikation erkennen. In zwei Fällen war diesem Anstieg die Applikation der kleinsten

Dosierung = $6\text{ }\mu\text{g}$ vorausgegangen, Proband 4 erhielt zuvor $12\text{ }\mu\text{g}$ NAB 365.

Deutlich wird das bronchiale Verhaltensmuster jedes Probanden in Diagrammen, die von Seite 21 bis 31 aufgeführt sind. Als Ordinate wurde die Resistance in $\text{cm H}_2\text{O/l/sec}$ gewählt, in der Abszisse wird der zeitliche Ablauf der Einzelmessungen gezeigt. Der Code hat folgenden Schlüssel:

1 = ——— = $6\text{ }\mu\text{g}$

2 = = $12\text{ }\mu\text{g}$

3 = —.—.— = $18\text{ }\mu\text{g}$

4 = ————— = $24\text{ }\mu\text{g}$.

Die Probanden 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 und 10 zeigten nach Inhalation von $6\text{ }\mu\text{g}$ einen Abfall des Bronchialwiderstandes bereits nach zehn Minuten, die Probanden 7 und 9 wiesen bei der gleichen Dosis zu dieser Zeit einen Anstieg des R - Wertes auf. 30 Minuten nach Applikation von $6\text{ }\mu\text{g}$ ist die Resistance bei allen Probanden mit Ausnahme von Testperson 9 noch immer geringer als der Ausgangswert, ein weiterer Abfall gegenüber dem 10-Minutenwert ist jedoch nur bei Probanden 1, 3, 4, 6 und 10 zu erkennen. Die übrigen Testpersonen weisen ein Sistieren oder einen Anstieg des R - Wertes auf.

Etwas einheitlicher verhält sich der Bronchialwiderstand im Probandenkollektiv nach Applikation von $12\text{ }\mu\text{g}$ Clenbuterol. In neun Fällen sinkt der R - Wert zehn Minuten nach Inhalation, lediglich bei Proband 4 ist kein Effekt nach dieser Zeit erkennbar (R-Differenz = 0).

Dreißig Minuten nach Inhalation sinkt der Bronchialwiderstand bei Probanden 1, 2, 3, 6 und 7 weiterhin ab, bei allen anderen ist wieder ein Anstieg erkennbar, bei Proband 4 sogar über den Ausgangswert hinaus.

Nach Applikation von 18 μ g NAB 365 ist bei allen Testpersonen der Bronchialwiderstand nach Ablauf von zehn Minuten gesunken. Die Messung nach Verstreichen von 30 Minuten zeigt bei Probanden 1, 3, 4, 7, 8 und 10 einen weiteren Abfall des R - Wertes, bei den anderen Testpersonen wird ein Wiederanstieg deutlich, der Ausgangswert wird jedoch in keinem Fall erreicht.

Zehn Minuten nach Applikation der höchsten Dosis = 24 μ g Clenbuterol ist wiederum ein Abfall des R bei allen Testpersonen erkennbar. Nach 30 Minuten ist ein weiteres Absinken des Meßwertes bei Probanden 1, 5, 6, 7, 8 und 10 den Diagrammen zu entnehmen; ein Wiederansteigen des R - Wertes wird bei Probanden 2, 4 und 9 deutlich, ohne daß der jeweilige Ausgangswert erreicht wird. Proband 3 zeigt ein Sistieren des Widerstandes auf dem 10-Minuten-Meßwert, verdeutlicht durch den parallelen Verlauf der Kurve zur Abszisse hin. Eine Darstellung der Mittelwerte der Meßdaten aller Probanden zusammengefaßt zum Zeitpunkt 0, 10 und 30 Minuten ist im Diagramm auf Seite 31 gegeben. Zum direkten Vergleich sind die Einzeldaten gruppiert nach den vier Dosierungen der Prüfsubstanz in den Tabellen 3 bis 6 zusammengefaßt.

Zum besseren Überblick werden die R - Differenzen in Zahlen zum Zeitpunkt 10 sowie 30 Minuten benötigt, bezogen auf den Leerwert (Zeitpunkt 0); diese sind in den Tabellen 7 und 8 zusammengestellt.

10 Min.-AW⁺-Differenz: Hier fällt auf, daß im Mittel der geringste Abfall von R bei der zweitniedrigsten Dosis (=12 µg) eintrat, die größte Differenz wurde nach Applikation der höchsten Dosierung beobachtet (=24 µg).

30 Min.-AW-Differenz: Im Mittel ist zu diesem Meßzeitpunkt die Resistance nach Applikation von 6 µg sowie 18 µg Clenbuterol nach anfänglichem Abfall wieder geringfügig angestiegen, während nach Inhalation von 12 µg sowie 24 µg ein weiterer Abfall zu verzeichnen ist. Bei der Betrachtung der Mittelwerte fällt hier auf, daß eine direkt proportionale Korrelation zwischen steigender Dosis MAB 365 und der R - Differenz zu bestehen scheint. Zu beachten ist jedoch, daß die Resistance-Leerwerte der Probanden im Verlauf der Prüfungstage zum Teil größeren Schwankungen unterworfen waren (Variationskoeffizient teilweise größer als 100%). Eine genaue statistische Analyse der R - Meßergebnisse wird somit verhindert. Ein Trend zur größeren Resistance-Abnahme bei ansteigender Clenbuterol - Dosierung ist jedoch feststellbar.

⁺ AW = Ausgangswert

Pulsfrequenz

Parallel zur Resistance - Messung wurden die Änderungen der Pulsfrequenzen der Probanden aufgezeichnet. Die Messung erfolgte bei jedem Probanden an jedem Prüfungstag zum Zeitpunkt 0 (= vor Applikation) und 30 Minuten nach Inhalation der Testsubstanz. Die Ausgangsfrequenzen jeder Testperson vor jeder Chargenapplikation sind in Tabelle 9 aufgeführt. Hierbei sind intraindividuelle Schwankungen innerhalb der vier Meßtage zu erkennen; die niedrigste Standardabweichung weist Proband 8 mit ± 2 , die höchste Proband 1 mit ± 14.4 auf. Der Variationkoeffizient (in Prozent ausgedrückt) liegt bezüglich dieser Werte zwischen 14.6 und 2.4, im Mittel bei 7.7%.

Demgegenüber stehen die gemessenen Werte 30 Minuten nach Inhalation von NAB 365 in Tabelle 10, wiederum aufgeschlüsselt nach Chargenmengen 1-4. Hier sind die intraindividuellen Schwankungen im Verlauf der Prüfungstage geringer, die Standardabweichung beträgt im Mittel ± 4.5 gegenüber dem Mittelwert ± 6.6 der Leerwertmessungen. Tabelle 11 weist die Differenzen der Pulsfrequenzen der Probanden im Verlauf der Einzelapplikationen auf. Probanden 3, 4, 6 und 10 zeigen nach Applikation jeder Charge einen Abfall der Pulsfrequenz, insgesamt zwischen 2 und 20 Schlägen pro Minute. Proband 8 weist neben einer gleich-

bleibenden Frequenz nach Applikation der Dosen 6 μg und 12 μg einen Anstieg der Pulsrate nach Inhalation von 18 μg und 24 μg von 8 respektive 6 Schlägen pro Minute auf; die übrigen Testpersonen lassen keine einheitliche Reaktion post inhalationem erkennen. Interindividuell ist im Mittel nach Applikation jeder Einzeldosis ein Abfall der Pulsfrequenz zu verzeichnen, am höchsten nach 18 μg Clenbuterol mit -6.7 Schlägen pro Minute. Hierbei ist allerdings zu beachten, daß der Variationskoeffizient (in Prozent ausgedrückt) interindividuell an jedem Prüftag $>120\%$ ist. Die Varianzanalyse zeigt dementsprechend weder zwischen den Probanden noch zwischen den Behandlungstagen bezüglich einer Änderungsrichtung (Zu- oder Abnahme) eine Signifikanz.

Systemarterieller Blutdruck

Ebenso wie die Pulsfrequenz wurde der Blutdruck der Probanden (unblutig nach Riva-Rocci) vor und 30 Minuten nach Applikation der Testsubstanz gemessen. Das Verhalten des systolischen sowie des diastolischen Blutdrucks wurde getrennt dokumentiert; eine Zusammenstellung der gemessenen Daten der genannten Parameter für jeden Probanden vor Applikation jeder Dosis wird in Tabelle 12 wiedergegeben. Den höchsten systolischen Druck als Leerwert (Zeitpunkt 0) wies Proband 5 auf mit 160 mmHg als Mittelwert; die Therapie dieser bereits vor der Prüfung bekannten Hypertonie mit Modenol[®] wurde während der

Prüftage fortgeführt.

Der diastolische Blutdruck vor Applikation bewegte sich im Mittel bei allen Probanden im Verlauf der Untersuchungstage insgesamt zwischen 77.5 und 81 mmHg. Die Standardabweichung der Meßwerte des systolischen Drucks vor Applikation überschritt intraindividuell nie ± 12 , der Variationkoeffizient beträgt im Mittel 5.2%. Ähnlich verhält es sich bezüglich der Leerwerte des diastolischen Blutdrucks, hier wies Proband 10 (bezogen auf den Verlauf der Prüfungstage) mit ± 7.5 die höchste Standardabweichung auf; im Mittel beträgt der Variationskoeffizient 6.4%.

Systolischer systemarterieller Blutdruck

Tabelle 13 und 14 lassen erkennen, daß 30 Minuten nach Leerwertmessung mit einem Maximum von 17 mmHg nur geringfügige Änderungen des systolischen Blutdruckes eintraten. Nur zwei Probanden zeigen einheitliche Deviationen: Bei Testperson 2 sank der Meßwert an jedem Prüfungstag um zwischen 5 und 15 mmHg, bei Testperson 3 stieg er im gleichen Rahmen an. Alle anderen Probanden wiesen eine Zu-, Abnahme oder ein Sistieren des Ausgangsdrucks im Verlauf der Untersuchungstage auf. Im Mittel bewegen sich die ermittelten Werte intraindividuell zwischen 115 und 154 mmHg. Ein allgemeiner Trend im Sinne einer einheitlichen Änderung der Meßwerte bei Zunahme der applizierten Menge Clenbuterol läßt sich nicht erkennen, die Varianzanalyse zeigt zwischen den

Behandlungstagen (FG = 3) mit $p = 0.795$ keine Signifikanz.

Diastolischer systemarterieller Blutdruck

Im Verlauf der vier Prüfungstage waren die Änderungen des diastolischen Blutdrucks nach Applikation von Clenbuterol bei allen Probanden multiformer Art. Auch interindividuell, bezogen auf jeden Prüftag, war das Verhalten dieses Parameters uneinheitlich; die Differenzen bewegen sich im Maximum zwischen einer Zunahme von 10 mmHg und einer Abnahme von 15 mmHg (siehe Tab. 15 sowie 16). Wie beim systolischen Parameter ist anhand der Mittelwerte pro Prüfungstag kein Trend bezüglich einer konformen Änderung bei ansteigender Testsubstanzdosis erkennbar; die Varianzanalyse zeigt zwischen den Behandlungstagen keine Signifikanz einer Beziehung.

Atemfrequenz

Die Leerwerte, gemessen vor Applikation der Prüfsubstanz, sind in Tabelle 17 zusammengefaßt. Im Verlauf der vier Untersuchungstage differierten die Frequenzen geringfügig, Proband 6 wies mit einer Schwankung von ± 5 Atemzügen pro Minute die größte Variationsbreite auf, bei Proband 4 war die Atemfrequenz vor Inhalation über die gesamte Dauer der Untersuchung konstant. Zusammengefaßt beträgt die Standardabweichung der Meßwerte für den Verlauf der Testtage im Mittel ± 2.0 ; bei Proband 6

hat der Variationskoeffizient mit 22.9% ein Maximum und beträgt im Mittel 9.3%.

Dreißig Minuten nach Clenbuterol-Applikation zeigt allein Proband 7 eine einheitliche Reaktion: An allen Prüfungstagen nahm die Atemfrequenz hier ab um 2 bis 8 Atemzüge pro Minute. Alle anderen Testpersonen wiesen ein unterschiedliches Verhalten im Rahmen der Untersuchungstage auf; die Differenzen bewegen sich zwischen -8 und +6 Atemzüge pro Minute (Tabelle 18 und 19). Im Mittel ist bei ansteigender Dosis NAB 365 ein Fortschreiten der Atemfrequenz-Differenzen von -1.2 bis auf +0.4 zu verzeichnen, wobei jedoch erhebliche Variationskoeffizienten zu berücksichtigen sind. Dementsprechend kann in der Varianzanalyse bezüglich einer Richtungstendenz der Änderungen keine Signifikanz nachgewiesen werden (siehe Tabelle 19).

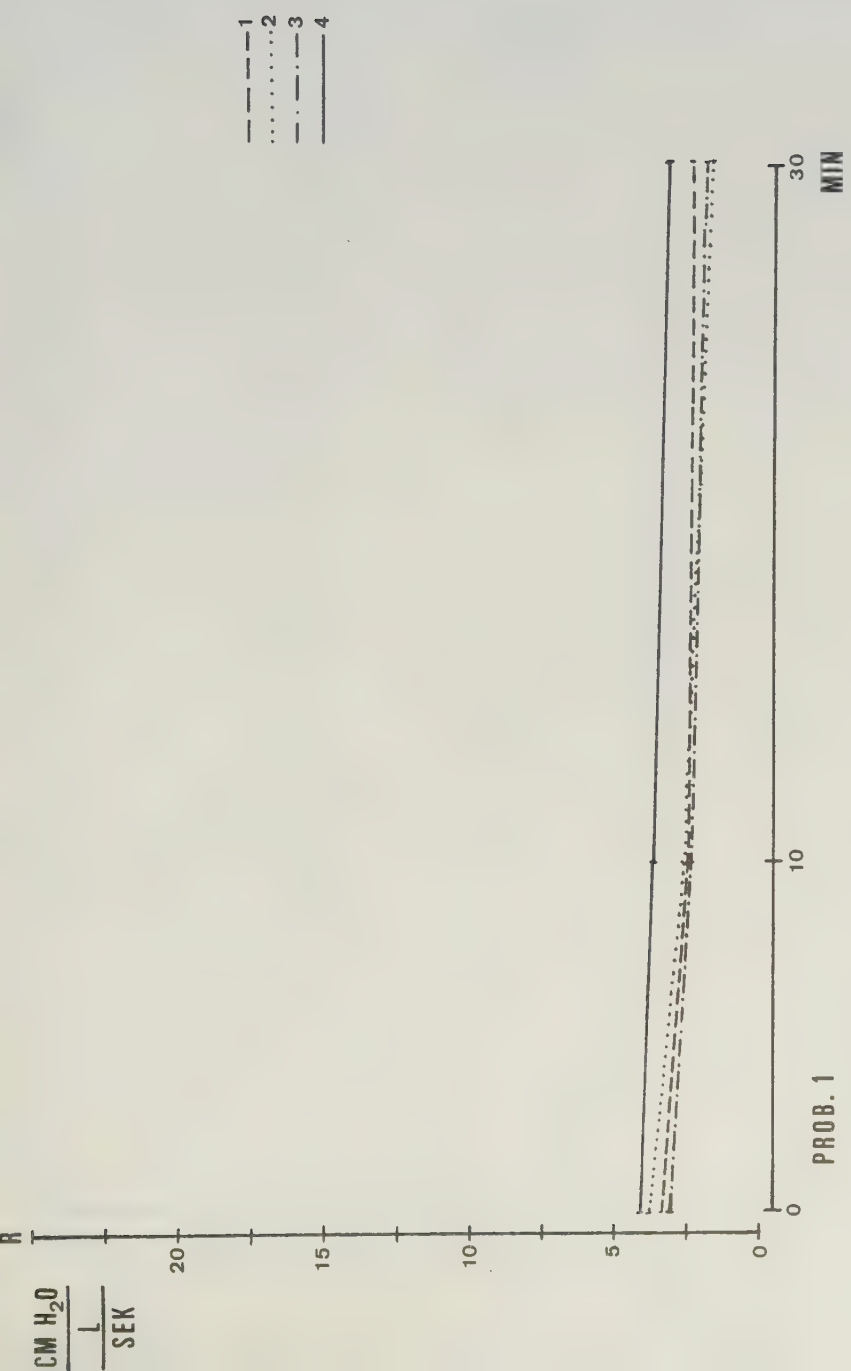
Nebenwirkungen

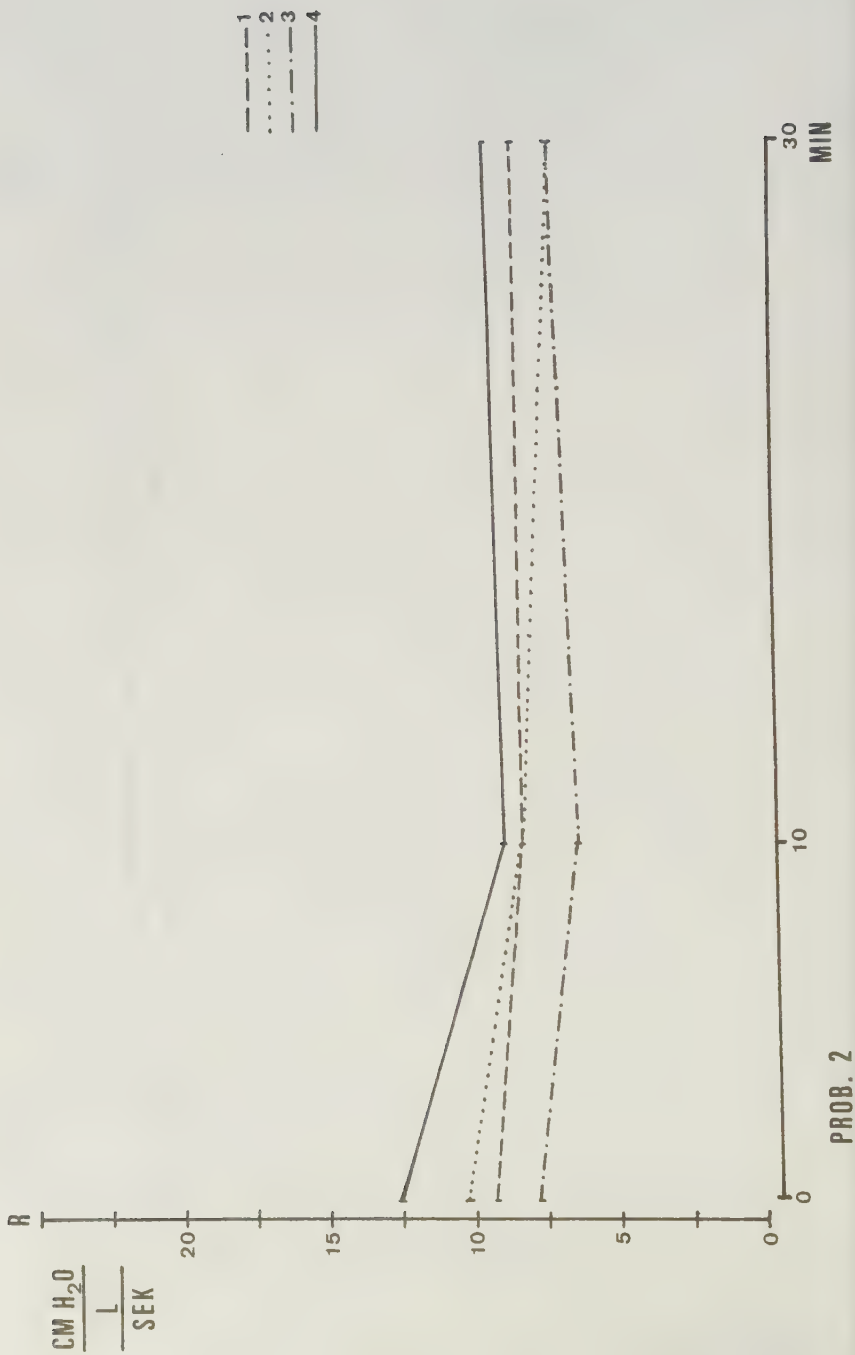
Jeder Proband wurde post inhalationem befragt, ob subjektiv eine Wirkung auf das Medikament zu verspüren war. Es wurde ebenfalls, wie bereits oben erwähnt, auf das Auftreten oder die Verstärkung eines bereits bestehenden Tremors geachtet, mit den folgenden Ergebnissen:

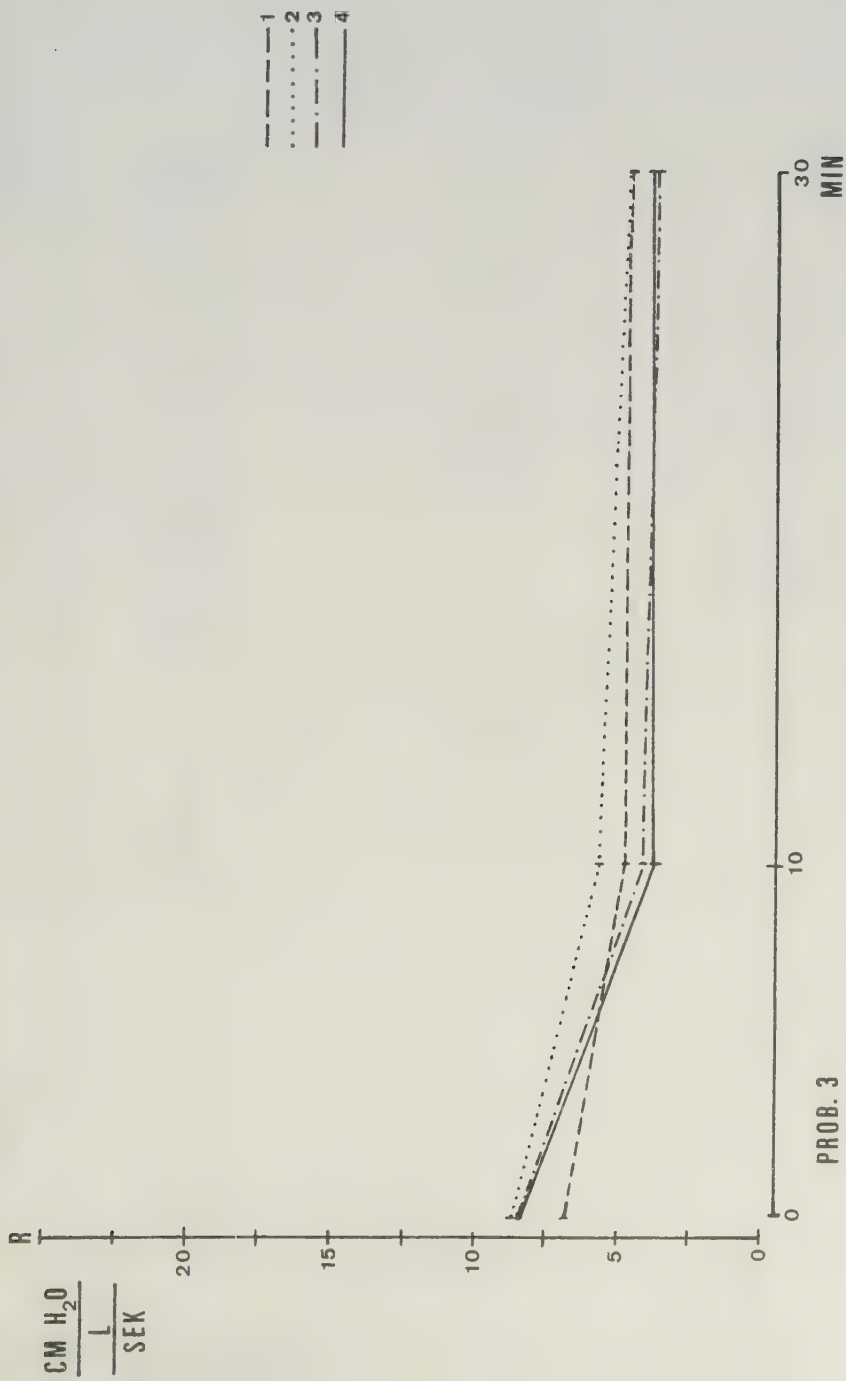
1. Ohne Ausnahme gaben alle Probanden nach Applikation an, besser atmen zu können.
2. Palpitationen, Schwindel oder Kopfschmerzen

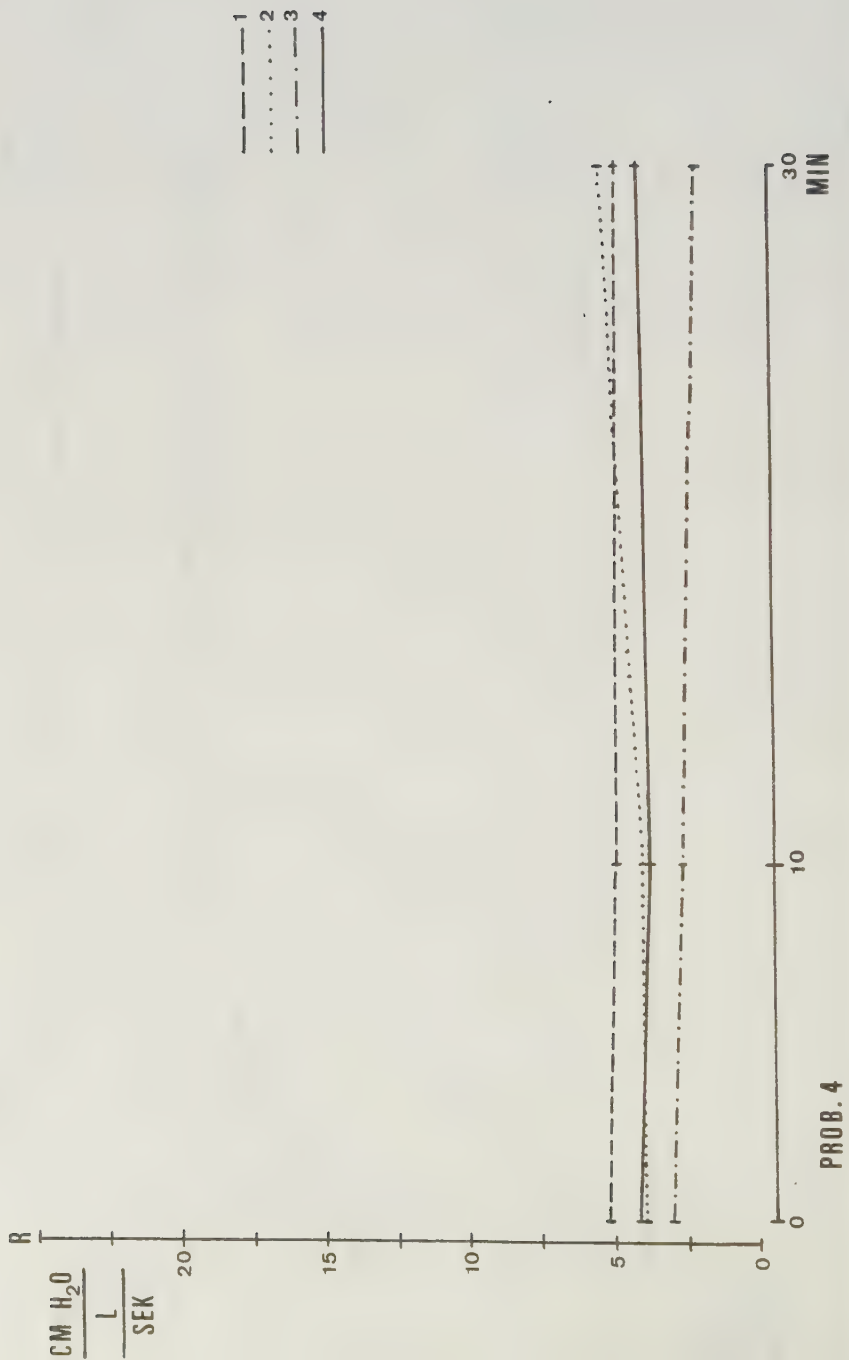
wurden von keinem der Testpersonen angegeben.

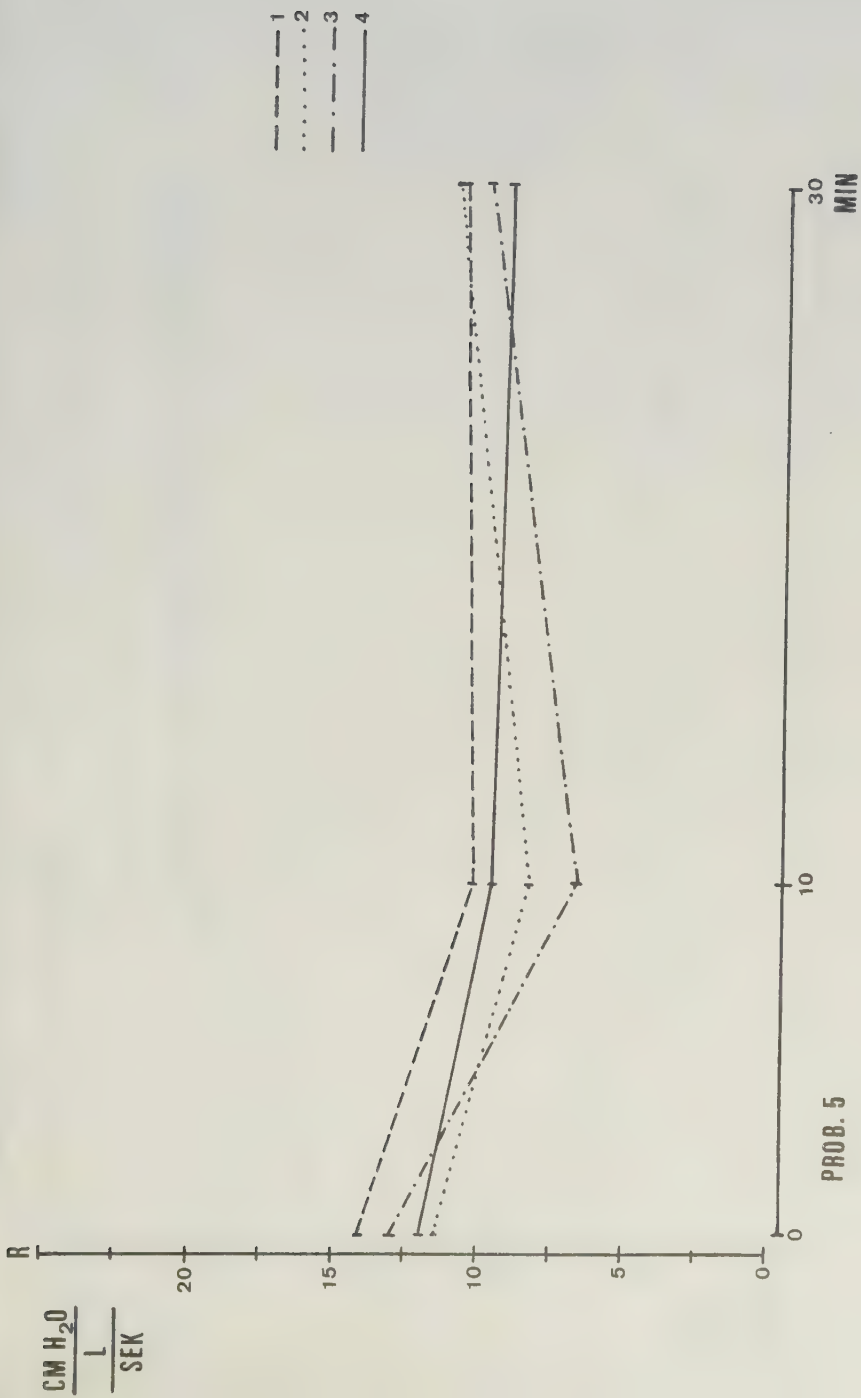
3. Lediglich bei Proband 10 bestand bereits vor der Applikation ein im Schweregrad leichter, feinschlägiger Tremor; nach Inhalation keiner Einzeldosis war eine Zunahme des Schweregrades zu erkennen. Bei keiner anderen Testperson bestand vor der Applikation ein Tremor, noch trat im Rahmen der Untersuchungstage eine Zitterbewegung irgendeiner Form neu auf.

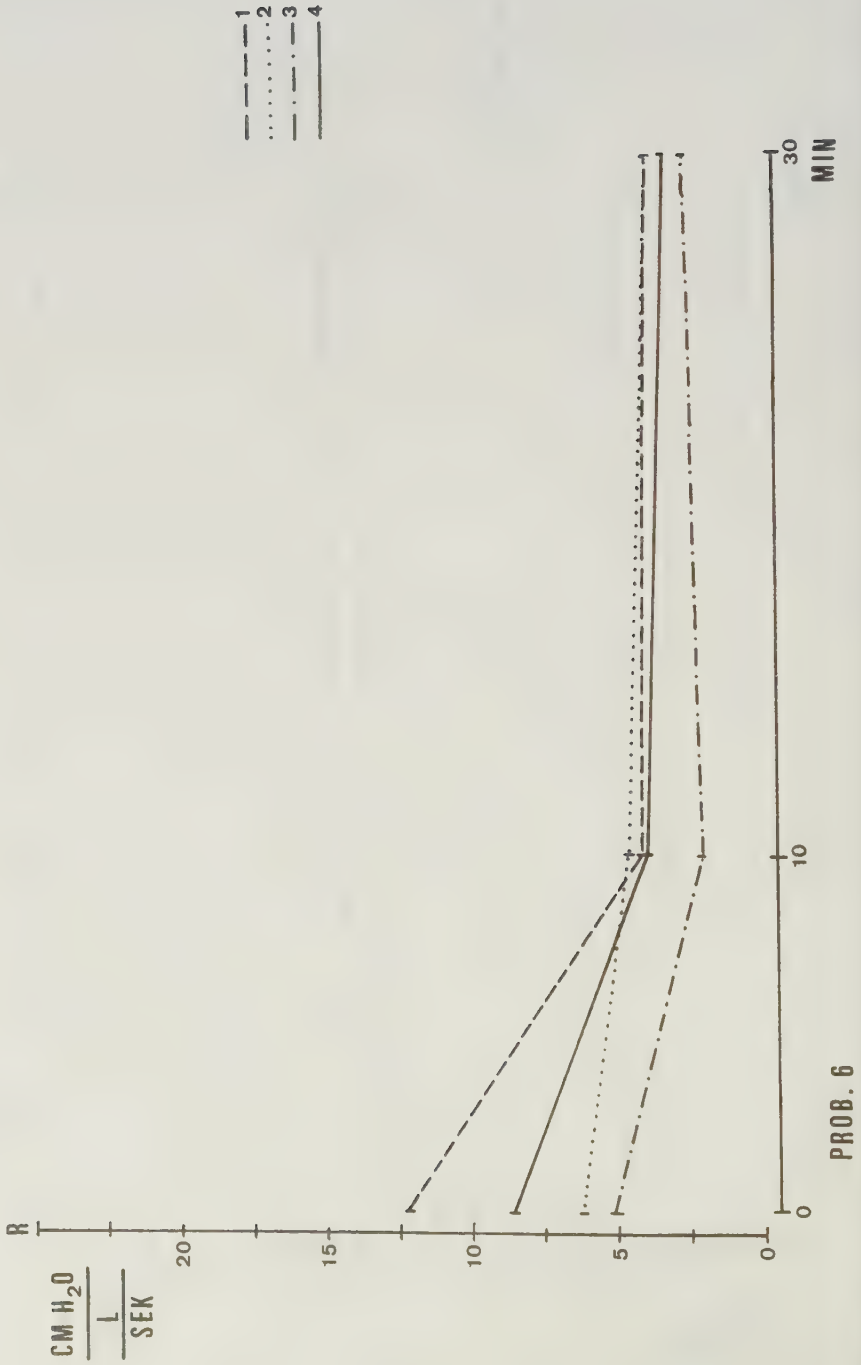


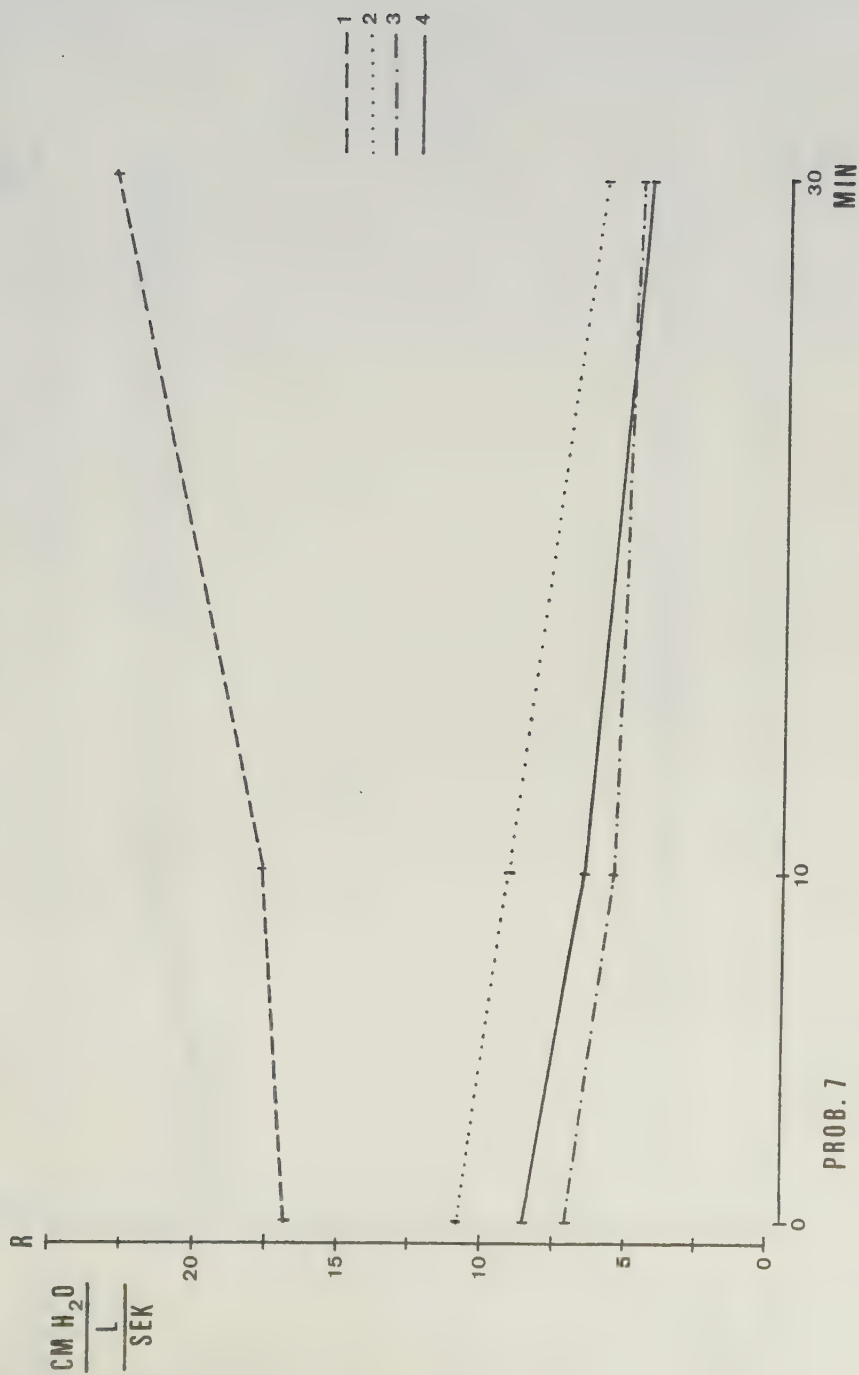


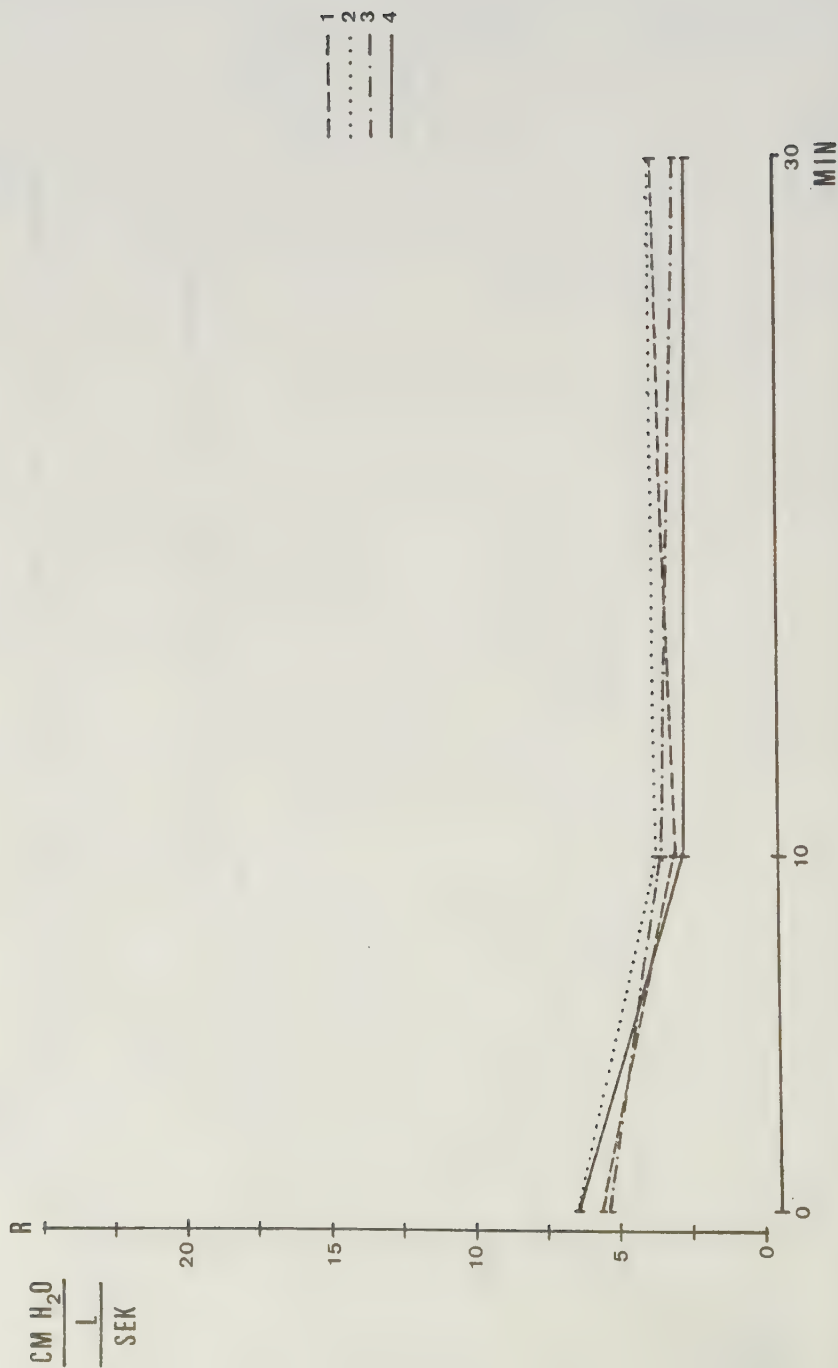




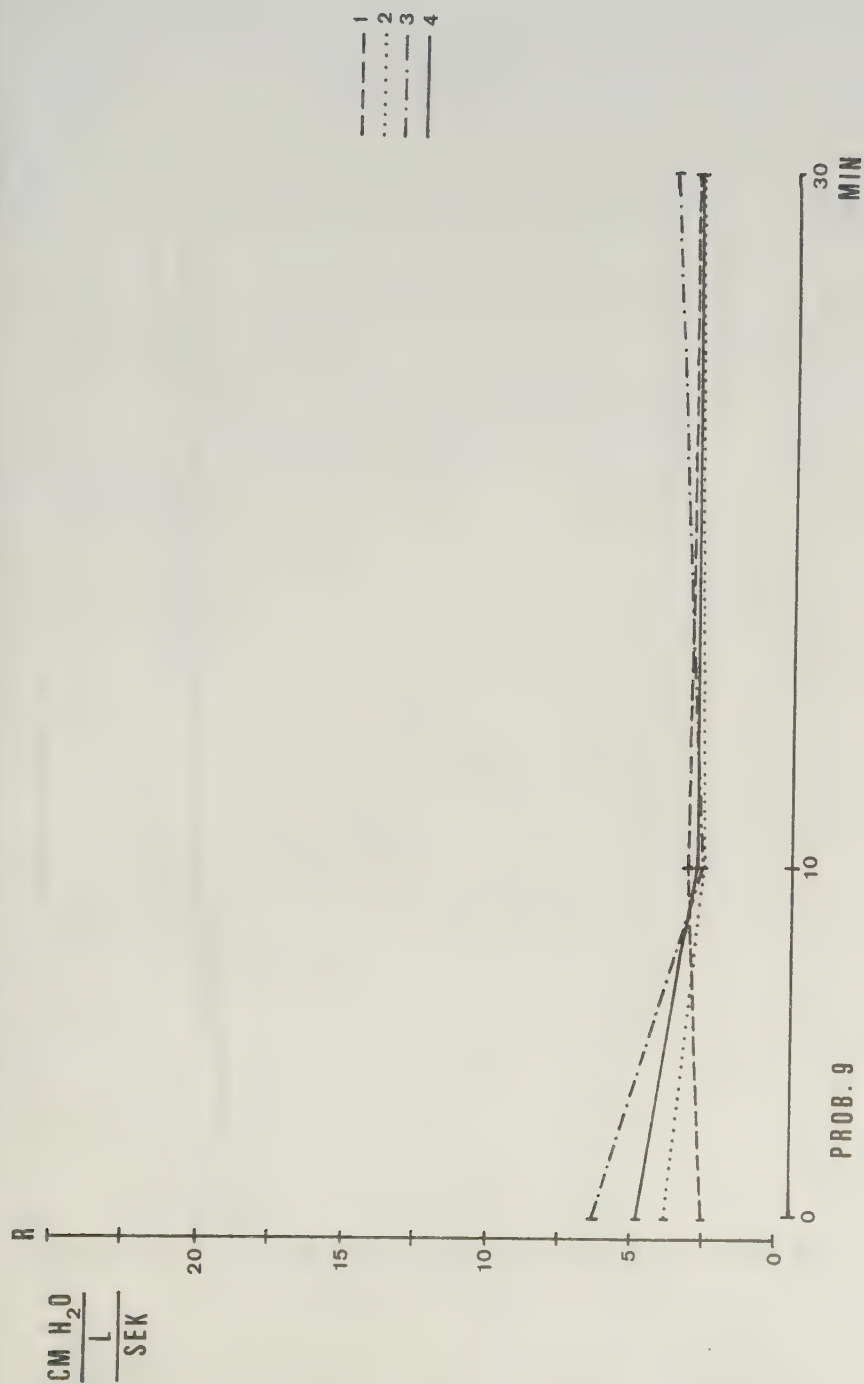




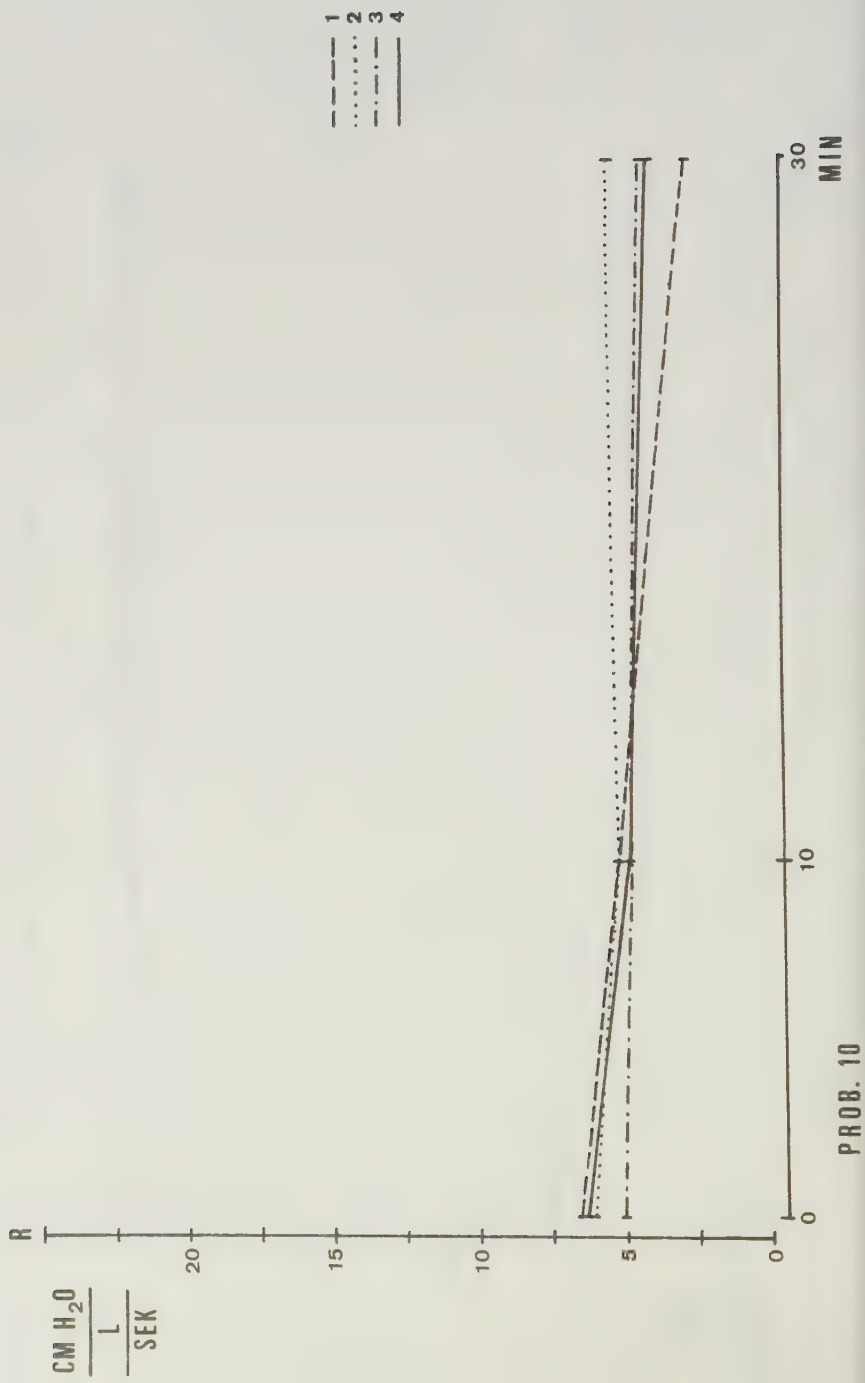


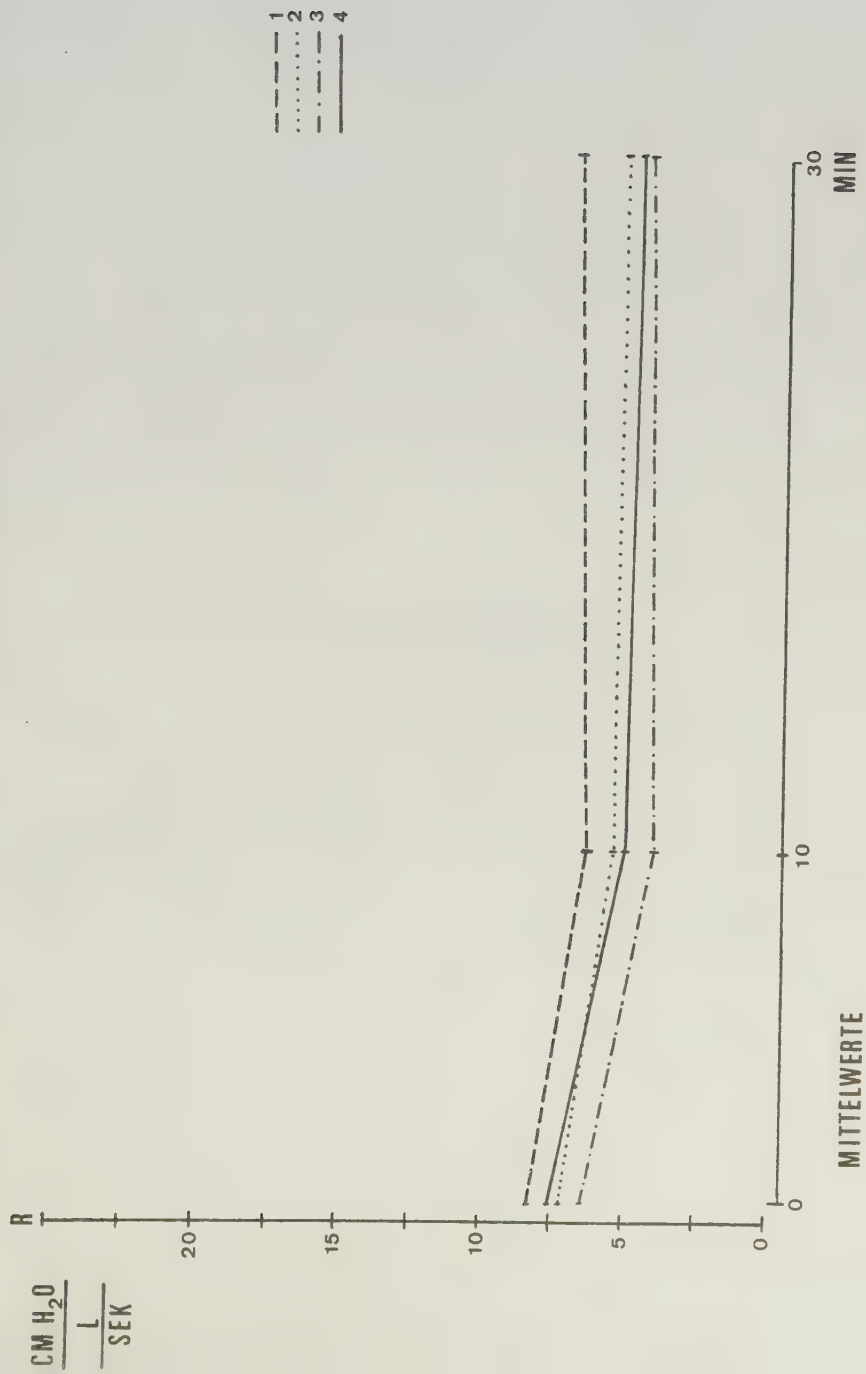


PROB. 8



PROB. 9





Abkürzungsverzeichnis

n	= Anzahl der Beobachtungen
MW	= arithmetischer Mittelwert
SD	= Standardabweichung (standard deviation)
VK%	= Variationskoeffizient in % ($SD \times 100 / MW$)
MIN	= kleinster Wert
MAX	= größter Wert
FG	= Freiheitsgrad ($n - 1$)
SQ	= Summe der Abweichungsquadrate
MQ	= mittleres Abweichungsquadrat (SQ / FG)

Irrtumswahrscheinlichkeiten

Bereich	Niveau Symbol		Interpretation
0.1 < P	NS	NS	nicht signifikant
0.05 < P ≤ 0.1	< .1		schwach signifikant
0.01 < P ≤ 0.05	< .05		signifikant
0.001 < P ≤ 0.01	< .01		hoch signifikant
P ≤ 0.001	< .001		sehr hoch signifikant

Tab. 1

Resistance (vor Applikation) cmH₂O / l / sec

Frob	0	1	Diff	% Änd	
1	5.8	2.9	-2.9	-50	
2	10.3	7.4	-2.9	-28	
3	7.9	4.4	-3.5	-44	
4	7.2	1.3	-5.9	-82	
5	14.9	11.8	-3.1	-21	
6	12.4	3.4	-9.0	-73	
7	14.4	11.3	-3.1	-22	
8	8.5	2.5	-6.0	-71	
9	9.5	4.4	-5.1	-54	
10	9.0	4.6	-4.4	-49	
n	10	10	10	10	
MW	9.99	5.40	-4.59	-49.25	
SD	3.03	3.62	1.97	21.44	
VK%	30	67			
MIN	5.8	1.3	-9.0	-81.9	
MAX	14.9	11.8	-2.9	-20.8	
Test-Verfahren			FG	P	NIV
Korrelationkoeffizient			0.84		< .01
T - Test			7.383	9	0.00
(verbund. Stichproben)					< .001

Tab. 2

Resistance $\text{cmH}_2\text{O} / \text{l} / \text{sec}$

Prob	Minute											
	0	10	30	0	10	30	0	10	30	0	10	30
1	4.0	3.6	3.0	3.3	2.4	2.1	3.7	2.5	1.5	3.0	2.3	1.7
2	10.3	8.3	7.1	7.9	6.4	7.1	12.6	8.9	9.4	9.3	8.2	8.3
3	8.5	4.2	3.7	8.4	3.8	3.8	6.8	4.7	4.5	8.7	5.7	4.7
4	3.1	2.7	2.1	4.2	3.8	4.1	5.2	4.9	4.8	4.0	4.0	5.3
5	12.0	9.5	9.1	14.1	10.2	10.6	11.5	8.3	10.8	13.1	6.7	9.8
6	12.2	4.1	3.8	6.3	4.6	3.8	5.2	2.1	2.6	8.6	3.9	3.3
7	16.8	17.6	22.9	10.8	9.1	5.9	7.1	5.4	4.6	8.5	6.4	4.4
8	6.5	3.7	3.8	5.5	3.6	3.0	6.5	2.8	2.5	5.6	3.0	3.7
9	6.4	2.7	3.8	4.8	2.8	3.0	2.5	3.0	3.0	3.8	2.5	2.9
10	6.3	4.8	4.0	6.5	5.1	2.7	6.1	5.2	5.4	5.1	4.7	4.3
1. Tag -- 2. Tag -- 3. Tag -- 4. Tag												
MIN	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
W	8.61	6.12	6.33	7.18	5.18	4.61	6.72	4.78	4.91	6.97	4.74	4.84
ED	4.22	4.63	6.18	3.28	2.63	2.59	3.15	2.34	3.01	3.18	1.96	2.46
WV%	49	76	98	46	51	56	47	49	61	46	41	51
MIN	3.1	2.7	2.1	3.3	2.4	2.1	2.5	2.1	1.5	3.0	2.3	1.7
MAX	16.8	17.6	22.9	14.1	10.2	10.6	12.6	8.9	10.8	13.1	8.2	9.8

Tab. 3

Resistance cmH₂O / l , sec

1 NAB 365 6,ug			
	minute		
Prob	0	10	30
1	7.3	3.4	2.1
2	9.3	8.2	8.3
3	6.8	4.7	4.5
4	5.2	4.9	4.8
5	14.1	10.2	10.6
6	12.2	4.1	3.8
7	16.8	17.6	22.9
8	5.6	3.0	3.0
9	2.5	3.0	3.0
10	6.5	5.1	2.7
n	10	10	10
FW	8.23	6.32	6.64
SD	4.75	4.65	6.30
VK%	58	74	95
MIN	2.5	2.4	2.1
MAX	16.8	17.6	22.9

Tab. 4

Resistance cm²C / 1 / sec

2 TAB 365 12,ug

Prob	Minute		
	0	10	30
1	3.7	2.5	1.5
2	10.3	8.3	7.1
3	8.7	5.7	4.7
4	4.0	4.0	5.3
5	11.5	8.3	10.8
6	6.3	4.6	3.8
7	10.8	9.1	5.9
8	6.5	3.7	3.8
9	3.8	2.5	2.9
10	6.1	5.2	5.4
n	10	10	10
MW	7.17	5.39	5.12
SD	2.98	2.43	2.55
VK%	42	45	50
MIN	3.7	2.5	1.5
MAX	11.5	9.1	10.8

Tab. 5

Resistance cmH₂O / l / sec

3 NAB 365 18 ug			
Trob	Minute		
	0	10	30
1	3.0	2.3	1.7
2	7.9	6.4	7.1
3	8.5	4.2	3.7
4	3.1	2.7	2.1
5	13.1	6.7	9.8
6	5.2	2.1	2.6
7	7.1	5.4	4.6
8	5.5	3.6	3.0
9	6.4	2.7	3.8
10	5.1	4.7	4.3
n	10	10	10
MW	6.49	4.08	4.27
SD	2.95	1.68	2.47
FK%	45	41	58
MIN	3.0	2.1	1.7
MAX	13.1	6.7	9.8

Tab. 6

Resistance $\text{cmH}_2\text{O} / \text{l} / \text{sec}$

4 NAB 365 24 μg

Prob	Minute		
	0	10	30
1	4.0	3.6	3.0
2	12.6	8.9	9.4
3	8.4	3.8	3.8
4	4.2	3.8	4.1
5	12.0	9.5	9.1
6	8.6	3.9	3.3
7	8.5	6.4	4.4
8	6.5	2.8	2.5
9	4.8	2.8	3.0
10	6.3	4.8	4.0

n	10	10	10
ME	7.59	5.03	4.66
SD	3.02	2.43	2.49
VK%	40	48	53
MIN	4.0	2.8	2.5
MAX	12.6	9.5	9.4

Tab. 7

Differenz R (10 min - AW) cmH₂O / l / sec

Prob	Behandlung ⁺				MW
	1	2	3	4	
1	-0.9	-1.2	-0.7	-0.4	-0.8
2	-1.1	-2.0	-1.5	-3.7	-2.1
3	-2.1	-3.0	-4.3	-4.6	-3.5
4	-0.3	0.0	-0.4	-0.4	-0.3
5	-3.9	-3.2	-6.4	-2.5	-4.0
6	-8.1	-1.7	-3.1	-4.7	-4.4
7	0.8	-1.7	-1.7	-2.1	-1.2
8	-2.6	-2.8	-1.9	-3.7	-2.8
9	0.5	-1.3	-3.7	-2.0	-1.6
10	-1.4	-0.9	-0.4	-1.5	-1.1
n	10	10	10	10	10
MW	-1.91	-1.78	-2.41	-2.56	-2.17
SD	2.59	1.01	1.95	1.57	1.43
VK%	136	57	81	62	66
MIN	-8.1	-3.2	-6.4	-4.7	-4.4
MAX	0.8	0.0	-0.4	-0.4	-0.3

⁺ 1 = 6/μg 2 = 12/μg 3 = 18/μg 4 = 24/μg

Tab. 8

Differenz R (30 min - AW) cmH₂O / l / sec

Behandlung					
Frob	1	2	3	4	MW

1	-1.2	-2.2	-1.3	-1.0	-1.4
2	-1.0	-3.2	-0.8	-3.2	-2.1
3	-2.3	-4.0	-4.8	-4.6	-3.9
4	-0.4	1.3	-1.0	-0.1	-0.1
5	-3.5	-0.7	-3.3	-2.9	-2.6
6	-8.4	-2.5	-2.6	-5.3	-4.7
7	6.1	-4.9	-2.5	-4.1	-1.4
8	-1.9	-2.7	-2.5	-4.0	-2.8
9	0.5	-0.9	-2.6	-1.8	-1.2
10	-3.8	-0.7	-0.8	-2.3	-1.9

n	10	10	10	10	10
MW	-1.59	-2.05	-2.22	-2.93	-2.20
SD	3.67	1.83	1.28	1.65	1.37
VK%	231	89	57	56	62
MIN	-8.4	-4.9	-4.8	-5.3	-4.7
MAX	6.1	1.3	-0.8	-0.1	-0.1

Tab. 9

Pulsfrequenz 1 / min

Minute 0

Probn	Behandlung				MW	SW	VK%
	1	2	3	4			
1	120	96	92	88	99	14.4	14.6
2	70	72	80	80	76	5.3	7.0
3	104	112	120	112	112	6.5	5.8
4	76	86	80	80	81	4.2	5.2
5	68	64	60	54	62	6.0	9.7
6	72	60	68	76	69	6.8	9.9
7	88	92	88	108	94	9.5	10.1
8	88	84	84	84	85	2.0	2.4
9	88	88	92	104	93	7.6	8.2
10	92	84	88	88	88	3.3	3.8
n	10	10	10	10	10	10	10
MW	86.6	83.8	85.2	87.4	85.8	6.6	7.7
SD	16.3	15.4	16.0	17.2	14.9		
VK%	19	18	19	20	17		
MIN	68	60	60	54	62		
MAX	120	112	120	112	112		

Tab. 10

Pulsfrequenz 1 / min

Minute 30

Behandlung					
Prob	1	2	3	4	MW

1	96	84	88	92	90
2	72	76	76	78	76
3	100	100	100	104	101
4	74	84	72	74	76
5	52	56	60	60	57
6	68	56	60	64	62
7	92	80	84	88	86
8	88	84	92	90	89
9	96	92	84	92	91
10	80	72	69	84	76

n	10	10	10	10	10
MW	81.8	78.4	78.5	82.6	80.3
SD	15.3	14.1	13.4	13.6	13.6
VK%	19	18	17	17	17
MIN	52	56	60	60	57
MAX	100	100	100	104	101

Tab. 11

Differenz Pulsfrequenz 1 / min (30 min - AW)

Behandlung					
Prob	1	2	3	4	NW
1	-24	-12	-4	4	-9
2	2	4	-4	-2	0
3	-4	-12	-20	-8	-11
4	-2	-2	-8	-6	-5
5	-16	-8	0	6	-5
6	-4	-4	-8	-12	-7
7	4	-12	-4	-20	-8
8	0	0	8	6	4
9	8	4	-8	-12	-2
10	-12	-12	-19	-4	-12

n	10	10	10	10	10
MW	-4.8	-5.4	-6.7	-4.8	-5.4
SD	9.8	6.7	8.3	8.6	4.9
VK%	204	124	123	179	90
MIN	-24	-12	-20	-20	-12
MAX	8	4	8	6	4

Varianzanalyse

Ursache	FG	SS	MQ	F-Wert	P	Niv

Zw. Prob	9	862.02	95.78	1.534	0.1860	NS
Zw. Behandl.	3	24.08	8.03	0.129	0.9415	NS
Rest	27	1685.67	62.43			

Total	39	2571.77	65.94			
NW Total	-5.43					
VK% Total	150					
VK Rest	146					

RR systolisch mmHg

Minute 0

Behandlung							
Prob	1	2	3	4	MW	SD	VK%
1	140	130	135	130	134	4.8	3.6
2	135	140	125	145	136	8.5	6.3
3	105	120	105	105	109	7.5	6.9
4	125	120	115	125	121	4.8	4.0
5	160	150	165	165	160	7.1	4.4
6	120	120	140	140	130	11.6	8.9
7	135	130	130	140	134	4.8	3.6
8	110	125	120	120	119	6.3	5.3
9	130	120	125	120	124	4.8	3.9
10	150	130	145	145	143	6.5	4.6
n	10	10	10	10	10	10	10
MW	131.0	128.5	130.5	133.5	130.9	6.7	5.2
SD	17.0	10.0	16.9	17.0	14.2		
VK%	13	8	13	13	11		
MIN	105	120	105	105	109		
MAX	160	150	165	165	160		

RR diastolisch mmHg

Minute 0

Behandlung							
Prob	1	2	3	4	MW	SD	VK%
1	75	70	75	80	75	4.1	5.5
2	70	70	60	75	69	6.3	9.1
3	75	75	70	85	76	6.3	8.3
4	70	75	75	65	71	4.8	6.8
5	80	80	85	95	85	7.1	8.4
6	80	80	85	95	85	7.1	8.4
7	95	85	85	95	93	5.0	5.4
8	75	80	85	80	80	4.1	5.1
9	60	60	65	60	61	2.5	4.1
10	95	85	80	95	89	7.5	8.4
n	10	10	10	10	10	10	10
MW	77.5	76.0	77.5	81.0	78.0	5.0	6.4
SD	10.9	7.7	10.6	12.2	9.5		
VK%	14	10	14	15	12		
MIN	60	60	60	60	61		
MAX	95	85	95	95	93		

Tab. 13

RR systolisch mmHg

Minute 30

	Behandlung				
Frob	1	2	3	4	MW

1	130	130	130	135	131
2	130	130	120	130	128
3	115	125	110	110	115
4	115	125	110	110	115
5	145	150	160	160	154
6	135	137	140	140	138
7	140	130	135	130	134
8	120	115	120	120	119
9	130	125	125	125	126
10	155	135	140	145	144

n	10	10	10	10	10
MW	131.5	129.7	129.5	131.0	130.4
SD	12.9	9.7	14.8	14.9	12.4
VK%	10	7	11	11	10
MIN	115	115	110	110	115
MAX	155	150	160	160	154

Tab. 14

Differenz RR systolisch mmHg (30 min - AW)

Prob	Behandlung				MW
	1	2	3	4	
1	-10	0	-5	5	-3
2	-5	-10	-5	-15	-9
3	10	5	5	5	6
4	-10	0	0	-10	-5
5	-15	0	-5	-5	-6
6	15	17	0	0	8
7	5	0	5	-10	0
8	10	-10	0	0	0
9	0	5	0	5	3
10	5	5	-5	0	1
n	10	10	10	10	10
MW	0.5	1.2	-1.0	-2.5	-0.5
SD	10.1	7.8	3.9	7.2	5.3
VK%	2025	651	394	287	1185
MIN	-15	-10	-5	-15	-9
MAX	15	17	5	5	8

Varianzanalyse

Ursache	FG	SQ	MQ	F-Wert	P	Niv
Zw. Prob	9	1022.90	113.66	2.918	0.0150	<.05
Zw. Behandl.	3	81.30	27.10	0.696	0.5659	NS
Rest	27	1051.70	38.95			
Total	39	2155.90	55.28			

Tab. 15

RR diastolisch mmHg

Minute 30

Behandlung					
Frob	1	2	3	4	MW

1	75	70	70	80	74
2	70	65	60	70	66
3	75	85	75	80	79
4	65	70	80	65	70
5	85	85	80	80	83
6	80	80	75	80	79
7	95	90	95	100	95
8	85	80	80	80	81
9	65	70	65	60	65
10	95	85	80	100	90

n	10	10	10	10	10
MW	79.0	78.0	76.0	79.5	78.1
SD	11.0	8.6	9.7	13.0	9.7
VK%	14	11	13	16	12
MIN	65	65	60	60	65
MAX	95	90	95	100	95

Tab. 16

Differenz RR diastolisch mmHg (30 min - AW)

Behandlung					
Prob	1	2	3	4	MW

1	0	0	-5	0	-1
2	0	-5	0	-5	-3
3	0	10	5	-5	3
4	-5	-5	5	0	-1
5	5	5	-5	-15	-3
6	0	0	-10	0	-3
7	0	5	0	5	3
8	10	0	-5	0	1
9	5	10	0	0	4
10	0	0	0	5	1

n	10	10	10	10	10
MW	1.5	2.0	-1.5	-1.5	0.1
SD	4.1	5.4	4.7	5.8	2.4
VK%	274	269	316	387	1912
MIN	-5	-5	-10	-15	-3
MAX	10	10	5	5	4

Varianzanalyse

Ursache	FG	SQ	MQ	F-Wert	P	Niv

Zw. Prob	9	205.62	22.85	0.867	0.5659	NS
Zw. Behandl.	3	106.88	35.63	1.351	0.2783	NS
Rest	27	711.87	26.37			

Total	39	1024.37	26.27			

Tab. 17

Atemfrequenz 1 / min

Minute 0

Frob	Behandlung				MW	SD	VK%
	1	2	3	4			
1	24	20	24	20	22	2.3	10.5
2	22	24	26	24	24	1.6	6.7
3	28	26	24	24	26	2.0	7.7
4	20	20	20	20	20	0.0	0.0
5	22	18	18	20	20	2.0	10.0
6	28	20	18	18	21	4.8	22.3
7	22	26	24	24	24	1.6	6.7
8	20	18	22	16	19	2.6	13.7
9	20	22	20	20	21	1.2	5.7
10	24	20	22	24	23	2.0	8.7
n	10	10	10	10	10	10	10
MW	23.0	21.4	21.8	21.0	21.8	2.0	9.3
SD	3.0	3.0	2.7	2.9	2.2		
VK%	13	14	13	14	10		
MIN	20	18	18	16	19		
MAX	28	26	26	24	26		

Tab. 18

Atemfrequenz 1 / min

Minute 30

Frob	Behandlung				
	1	2	3	4	MW
1	24	22	24	20	23
2	20	26	24	22	23
3	26	22	26	30	26
4	22	18	20	22	21
5	22	18	20	18	20
6	24	20	18	20	21
7	20	18	20	18	19
8	22	18	24	18	21
9	16	22	20	22	20
10	22	20	20	24	22
n	10	10	10	10	10
MW	21.8	20.4	21.6	21.4	21.3
SD	2.7	2.6	2.6	3.7	2.1
VK%	13	13	12	17	10
MIN	16	18	18	18	19
MAX	26	26	26	30	26

Tab. 19

Differenz Atemfrequenz 1 / min (30 min - AW)

Behandlung					
Prob	1	2	3	4	MW
1	0	2	0	0	1
2	-2	2	-2	-2	-1
3	-2	-4	2	6	1
4	2	-2	0	2	1
5	0	0	2	-2	0
6	-4	0	0	2	-1
7	-2	-8	-4	-6	-5
8	2	0	2	2	2
9	-4	0	0	2	-1
10	-2	0	-2	0	-1
n	10	10	10	10	10
MW	-1.2	-1.0	-0.2	0.4	-0.5
SD	2.1	3.0	2.0	3.2	1.8
VKK	179	302	994	810	353
MIN	-4	-8	-4	-6	-5
MAX	2	2	2	6	2

Varianzanalyse

Ursache	FG	SQ	MQ	F-Wert	P	Niv
Zw. Prob	9	112.00	12.44	2.373	0.0399	<.05
Zw. Behandl.	3	16.40	5.47	1.042	0.3908	NS
Rest	27	141.60	5.24			
Total	39	270.00	6.92			

Diskussion

Ziel dieser Untersuchung war es, zum einen festzustellen, ob in der Anwendung des neuen β_2 - Sympathomimetikums NAB 365 eine Dosis-Wirkungsbeziehung nach inhalativer Applikation besteht. Zum anderen galt es festzustellen, ob das neue Bronchospasmolytikum bezüglich seines Wirkungsprofils (Lungenfunktion, Kreislauf, Tremor) Differenzen aufweist gegenüber Untersuchungsergebnissen früherer pharmakologisch-klinischer Tests, zum Teil mit dem gleichen Medikament, zum Teil mit anderen Bronchospasmolytika.

Zur Prüfung des Wirkerfolges bezogen auf die Bronchospasmolyse bedurfte es eines Untersuchungsparameters, der möglichst objektive und reproduzierbare Meßwerte liefern konnte. Hierzu erschien die Messung der Resistance am geeignetsten, da im Gegensatz zur Spirographie die Bestimmung des bronchialen Strömungswiderstandes mit dem Ganzkörperplethysmographen von der Mitarbeit des Probanden unabhängig ist; die Bestimmung der Sekundenkapazität schien unphysiologisch, da der Proband hierbei maximal einatmen und mit maximalem transpleuralen Druck ausatmen muß (9,25).

Zehn Minuten nach Inhalation von NAB 365 war im Mittel bei allen Applikationsmengen eine Senkung des Atemwegswiderstandes zu erkennen. Die deutlichste Abnahme trat nach Applikation von $24 \mu\text{g}$ ein, die geringste nach

12/ μ g. Dreißig Minuten nach Applikation war im Mittel gegenüber der zum Zeitpunkt 0 gemessenen Resistance noch immer ein Behandlungserfolg festzustellen; der Atemwegswiderstand war auch hier erniedrigt, nach Applikation der Chargen 6/ μ g und 18/ μ g war jedoch gegenüber dem Zehn-Minuten-Wert ein Anstieg zu erkennen. Ein weiterer Abfall der Resistance war nach Inhalation von 12/ μ g und 24/ μ g zu verzeichnen (im Mittel), der insgesamt deutlichste Abfall trat ein bei der höchsten Dosierung. Anhand dieser Ergebnisse ist eine lineare Beziehung Dosis - Wirkung nicht festzustellen, weder zehn noch dreißig Minuten nach Applikation der Prüfchargen. Es ist jedoch festzuhalten, daß im Mittel die höchste Dosierung (= 24/ μ g) den deutlichsten Behandlungserfolg hatte und nach dreißig Minuten zu einer weiteren Senkung der Resistance führte, während die niedrigste Charge (= 6/ μ g) nach dieser Zeit die größte Wirkungseinbuße zeigte (deutlichster Wiederanstieg der Resistance gegenüber dem Zehn-Minuten-Wert).

Die Beantwortung der Frage, warum die gemessenen Ausgangswerte im Verlauf der Untersuchung sehr differierten, in einzelnen Fällen (Probanden 1, 4 und 9) weniger als 5 cmH₂O/l/sec betrugen und eine statistische Analyse der Ergebnisse verhindert wurde, ist schwer. Es besteht die Möglichkeit, daß im Sinne eines "hang-over"- Effekts die Charge des vorausgegangenen Meßtages die Leerwertmessung beeinflusste. In diesem Zusammenhang

hat WINTERBERG bei Wirkungsdauerprüfungen festgestellt, daß NAB 365 nach inhalativer Applikation über Nacht noch wirksam bleibt (36). Im Verlauf der vorliegenden Untersuchung war der Resistance-Leerwert in sieben Fällen am zweiten Applikationstag gegenüber dem ersten erniedrigt; um jedoch eine genaue Analyse dieses Verhaltens durchführen zu können, fehlt es an zwei Probanden, um das randomisierte Applikationsschema zu vervollständigen und einer statistischen Auswertung zuführen zu können:

Applikationsfolge (siehe Methodik)

3 x	d a b c	
3 x	c d a b	
2 x	b c d a	} jeweils ein Proband fehlt
2 x	a b c d	

Wie eingangs erwähnt, waren insgesamt 182 Personen im Laufe von zwei Jahren ermittelt worden, die den beschriebenen Auswahlkriterien entsprachen und für die Austestung in Frage kamen. Daß letztlich nur zehn Probanden in die Untersuchung aufgenommen werden konnten, lag wohl an den eng umschriebenen Auswahlbedingungen. Obgleich rund ein Drittel der eingeladenen Personen zur Reagibilitätsprüfung erschienen, kamen aufgrund der Auswahlkriterien allein (= Nichteignung) bereits 43 Personen nicht zur weiteren Austestung. Zudem war zehn Personen zum einen der Untersuchungsaufwand zu groß - insgesamt 38 Einzelmessungen über fünf Tage -

zum anderen war einigen älteren Personen die An- und Abreise zu beschwerlich. In diesem Zusammenhang wurden eine abgelegene Wohnung, unzureichende Nahverkehrsbedingungen und ein zu reduzierter Allgemeinzustand am häufigsten angegeben. Diese zehn Personen blieben am zweiten oder dritten Prüfungstag der weiteren Untersuchung fern und mußten somit in der Gesamtbeurteilung des Tests unbeachtet bleiben.

Bezüglich des bronchospasmolytischen Effekts und und der applizierten Mengen Clenbuterol korrelieren die vorliegenden Untersuchungsergebnisse mit den Testbefunden bisher durchgeführter klinischer Prüfungen mit der gleichen Substanz. KREUTER konnte nach Dosier-Aerosol-Applikation von NAB 365 einen maximalen Wirkungseintritt nach dreißig Minuten feststellen (18), NOLTE und LAUMEN fanden eine maximale bronchospasmolytische Wirkung bei Applikationsmengen von 1 bis 30 µg Clenbuterol zwischen 30 und 90 Minuten, allerdings (25) nach Tablettenapplikation. Vergleichende klinische Untersuchungen zwischen NAB 365 und anderen zur Zeit im Handel befindlichen β_2 - Sympathomimetika (Fenoterol, Terbutalin und Salbutamol) zeigten, daß bezüglich der Resistance mit den Dosierungen des in dieser Studie verwendeten Größenbereichs die gleichen Wirkungen erzielt werden wie mit Salbutamol und Terbutalin, deren Dosierungen um den Faktor 100 bis 200 höher liegen (26,29, 32,33).

Parallel durchgeführte Messungen von Kreislaufparametern in der vorliegenden Untersuchung sollten mögliche unerwünschte Nebenwirkungen der Prüfsubstanz aufzeigen, wie sie aus klinischen Prüfungen anderer β_2 -Sympathomimetika bekannt sind (siehe oben). Täglich durchgeführte Bestimmungen des systemarteriellen Blutdruckes vor und nach Applikation des NAB 365 ließen weder beim systolischen noch beim diastolischen Blutdruck eine signifikante Änderung erkennen.

Bezüglich dieses Parameters liegen unterschiedliche Ergebnisse aus früheren Untersuchungen mit der gleichen Wirksubstanz in ähnlich großen Dosismengen vor: KAIK, KESSLER, LAUMEN und HUFNAGEL stellten nach NAB 365 - Applikation in Kurz- und Langzeitstudien vor allem einen leichten Abfall des diastolischen systemarteriellen Blutdrucks fest (13,15,17,20). Demgegenüber konnten GÖBEL und WINTERBERG keine Änderung weder des systolischen noch des diastolischen Blutdrucks erkennen (10,36).

Ähnlich unterschiedliche Befunde lagen aus klinischen Prüfungen vor bezogen auf Messungen von Pulsfrequenzänderungen nach Clenbuterol-Applikation. GÖBEL und WINTERBERG stellten keine Beeinflussung der Pulsfrequenz fest (10,36), KAIK bemerkte einen leichten Abfall (15), KESSLER einen geringen Anstieg der Pulsfrequenz (17). In der vorliegenden Untersuchung konnte keine signifikante Änderung der Pulsfrequenz nach Clenbuterol-Applikation festgestellt werden; es gilt jedoch die oben

erwähnte Einschränkung, daß ein hoher Variationskoeffizient interindividuell an jedem Prüfungstag vorlag.

Befunde anderer klinischer Untersuchungen, die das Verhalten der Atemfrequenz nach Applikation von NAB 365 prüften, lagen nicht vor und machen somit einen Vergleich mit dem Ergebnis dieser Untersuchung nicht möglich. Unter Beachtung zum Teil hoher Variationskoeffizienten (siehe Ergebnis-Abschnitt) ließ sich in der vorliegenden Prüfung keine signifikante Änderung der Atemfrequenz feststellen.

RENOVANZ und NONHOFF stellten fest, daß in therapeutisch-wirksamen Dosen von Clenbuterol bei gesunden Versuchspersonen kein Tremor ausgelöst wurde und es bei Tremorpatienten nicht zu einer Verstärkung der Zitterbewegung kam (27). Dieses Ergebnis kann mit der vorliegenden Medikamentenprüfung bestätigt werden, da es hierbei weder zu einer Zunahme des Tremor-Schweregrades bei Proband 10 kam, noch trat ein Tremor im Verlauf der Untersuchung neu auf. NAB 365 scheint bezüglich dieser Nebenwirkung einen Behandlungsvorteil gegenüber anderen β_2 -Sympathomimetika (Terbutalin, Salbutamol) zu bieten (28,35).

Schilderungen subjektiver Empfindungen der Probanden korrelieren mit den in dieser Prüfung ermittelten Befunden: Alle Probanden gaben eine Erleichterung des Durchatmens an nach Applikation, Sensationen im Sinne von Herzklopfen, Zittern oder Schwindel traten nicht auf.

Zusammenfassung

An einem nach Reagibilität und Schweregrad von erhöhtem Atemwegswiderstand streng ausgewählten Probandenkollektiv von zehn Probanden wurde das neue β_2 -Sympathomimetikum NAB 365 klinisch untersucht. Die Prüfsubstanz lag in den Dosierungen 6, 12, 18 und 24 μg vor und wurde per inhalationem appliziert. Jede Testperson erhielt insgesamt jede Dosis bei einer Applikation pro Tag an vier aufeinanderfolgenden Tagen nach randomisiertem Schema; untersucht wurden Effekte des NAB 365 auf die Resistance, auf Pulsfrequenz, systemarteriellen Blutdruck und Atemfrequenz. Ferner wurde auf das Auftreten sowie auf eine Veränderung des Schweregrades eines bereits bestehenden Tremors geachtet neben der allgemeinen Verträglichkeit der Prüfsubstanz. Es ließ sich durch Messungen zehn und dreißig Minuten post inhalationem feststellen, daß gegenüber dem zuvor ermittelten Ausgangswert im Mittel eine Senkung der Resistance zu beiden Zeitpunkten erreicht wurde. Nach Applikation von 12 und 24 μg NAB 365 war nach dreißig Minuten eine weitere Senkung von R gegenüber dem Zehn-Minuten-Meßwert festzustellen, nach Applikation von 6 und 18 μg hingegen wurde eine Abnahme der Wirkung deutlich. Eine lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung wurde nicht deutlich. Parallel durchgeführte Messungen von Kreislaufparametern zeigten bei allen Dosierungen keine Änderungstendenz bezüglich Zu- oder Abnahme von

systemarteriellem Blutdruck sowie Pulsfrequenz. Ein Einfluß des Clenbuterol auf die Atemfrequenz der Probanden nach Applikation aller Dosierungen konnte ebenfalls nicht festgestellt werden. Es muß jedoch beachtet werden, daß hohe Variationsbreiten der Meßdaten von Resistance, Puls- und Atemfrequenz eine statistisch signifikante Aussage behinderten. Untersuchungsergebnisse früherer klinischer Prüfungen bezüglich einer tremorigenen Wirkung des NAB 365 konnten bestätigt werden (27).

Aufgrund der vorliegenden Untersuchung läßt sich feststellen, daß mit Clenbuterol ein neues Bronchospasmolytikum vorliegt, das gegenüber anderen im Handel befindlichen β_2 -Sympathomimetika bei wesentlich niedrigeren Dosierungen eine Herabsetzung des Atemwegswiderstands nach inhalativer Applikation ohne Beeinflussung des systemarteriellen Blutdrucks bewirkt und bei guter subjektiver Verträglichkeit keine tremorigenen Eigenschaften besitzt. Eine Dosis-Wirkungs-Beziehung ließ sich nicht mit ausreichender statistischer Sicherheit belegen.

Literaturverzeichnis

- (1) Adhami, H.
Elektronenmikroskopische Untersuchungen am
Herzmuskel von Ratten nach Gabe eines β -Rezep-
toren stimulierenden Sympathomimetikums (NAB 365)
Arzneim.-Forsch. 24 (1974) 860-862
- (2) Arnold, A.; McAuliff, J. P.
Relative lipolytic activities in vitro of a
series of phenethyl amines
Biochem. Pharmacol. 17 (1968) 475-476
- (3) Curti, P. C.
Untersuchungen zur klinischen Pharmakologie
eines neuen spezifisch-adrenergischen β_2 -
Bronchodilatators
Int. J. Clin. Pharmacol. 9 (1974) 305-313
- (4) Dorow, P.
Die bronchodilatatorische Wirkung von Fenoterol-
HBr im Vergleich zu einem neuen β_2 -Bronchodila-
tator (NAB 365, Clenbuterol-HCl)
Arzneim.-Forsch. 27 (II) 10 (1977) 2020-2022
- (5) Dorsch, J.; Ulmer, W. T.
Untersuchungen über Wirkstärke und Wirkdauer
von Terbutalin (Bricanyl^R) per os im Vergleich
zu Orciprenaline
Med. Klin. 66 (1971) 959-962

- (6) Endres, F.
Bronchialer Muskeltonus und zyklisches Adenosinmonophosphat im Plasma
Prax. Pneumol. 30 (1976) 751-763
- (7) Engelhardt, G.
Pharmakologisches Wirkungsprofil von NAB 365 (Clenbuterol), einem neuen Broncholytikum mit einer selektiven Wirkung auf die adrenergen β_2 -Rezeptoren
Arzneim.-Forsch. 26 (1976) 1404-1420
- (8) Engelhardt, G.
Struktur - Wirkungsbeziehungen in einer Reihe von neuen Amino-Halogen-substituierten Phenylaminoäthanolen
Arzneim.-Forsch. 22 (1972) 869-875
- (9) Ferlinz, R.
Praktische Lungenfunktionsprüfung
Bücherei des Pneumologen, Band 3, Georg Thieme Verlag Stuttgart (1978)
- (10) Göbel, F.
Klinische Erfahrungen mit Clenbuterol bei Erwachsenen und Kindern während längerfristiger Behandlung
Med. Mschr. 29 (1975) 448-451

- (11) Hamm, J.; Wüsthofen, H.
Spirographischer und atemmechanischer Wirkungs-
vergleich zwischen Orciprenalin (Alupent^R) und
dem Hydroxyphenyl-Derivat Th 1165
Klin. Wschr. 7 (1970) 415-418
- (12) Holmes, T. H.; Morgan, B.
A comparative trial of metaproterenol and iso-
proterenol as bronchodilator aerosols
Clin. Pharmacol. Ther. 9 (1968) 615-624
- (13) Hufnagel, E.
Ergebnisse mit einem neuen Broncholytikum
Ärztliche Praxis 26 (1974) 1350-1352
- (14) Jilg, S.
Klinische Erfahrungen bei der Langzeitprüfung
von Glenbuterol
Zeitschrift für Allgemeinmedizin 52 (1976) 276-280
- (15) Kaik, G.
Bodyplethysmographische Untersuchungen mit dem
neuen Bronchospasmolytikum NAB 365
Münch. Med. Wschr. 117 (1975) 959-960
- (16) Keck, J.; Krüger, G.; Noll, K.; Machleidt, H.
Synthesen von neuen Amino-Halogen-substituierten
Phenyl-aminoäthanol
Arzneim.-Forsch. 22 (1972) 861-869

- (17) Kessler, H.
Erfahrungen mit Clenbuterol-Tabletten bei der
Langzeitprüfung
Fortschr. Med. 93 (1975) 1686-1690
- (18) Kreuter, G.
Multilocal trial zur Überprüfung verschiedener
Inhalationsformen von Clenbuterol
Med. Mschr. 29 (1975) 460-467
- (19) Lands, A. M.; Arnold, A.; McAuliff, J. P.;
Luduenä, F. P.; Brown, T. G. Jun.
Differentiation of Receptor Systems activated
by Sympathomimetic Amines
Nature 214 (1967) 597-598
- (20) Laumen, F.
Untersuchungen zur Dauerbehandlung und Kumula-
tion mit Clenbuterol
Med. Mschr. 29 (1975) 455-459
- (21) Loos, M.
Doppelblindstudie mit NAB 365 und zwei weiteren
Sympathomimetika zur Überprüfung von Lungen-
funktions- und Kreislaufparametern sowie des
Schlafverhaltens
Wien. Med. Wschr. 1 Suppl. 23 (1975) 7-11

- (22) McFadden, E. R. Jr.; Austen, K. F.; Ingram, R. H. Jr. in
Harrison's Principles of Internal Medicine
McGraw-Hill Book Company, U.S.A., Eighth
Edition (1977) 1349-1361
- (23) Nolte, D.
Pathogenese und Therapie der Bronchokonstriktion
Med. Welt 26 (1975) 639-643
- (24) Nolte, D.
Zur Auswertung ganzkörperplethysmographischer
Meßergebnisse
Med. thorac. 24 (1967) 371-378
- (25) Nolte, D.; Laumen, F.
Lungenfunktionsuntersuchungen mit dem Broncho-
lytikum NAB 365
Med. Mschr. 7 (1972) 326-328
- (26) Nolte, D.; Ulmer, W. T.; Krieger, E.
Lungenfunktionsuntersuchungen zur bronchospasmo-
lytischen Wirkung der β_2 -Adrenergika Salbutamol,
Terbutalin und NAB 365 (Doppelblindversuch)
Arzneim.-Forsch. 24 (1974) 858-860
- (27) Renovanz, H.-D.; Nonhoff, R.
Laktatspiegel- und Tremoruntersuchungen unter
Clenbuterol (NAB 365)
Wien. Med. Wschr. 1 Suppl. 23 (1975) 14-19

- (28) Ryan, S.; Clayton, B.
Handbook of Practical Pharmacology
C. V. Mosby Company, St. Louis, U.S.A. (1977)
- (29) Salorinne, Y.; Stenius, B.; Tukiainen, P.;
Poppius, H.
Double-Blind Cross-Over Comparison of Clenbuterol
and Salbutamol Tablets in Asthmatic Out-Patients
Europ. J. Clin. Pharmacol. 8 (1975) 189-195
- (30) Schindl, R.
Bodyplethysmographische und blutgasanalytische
klinisch-experimentelle Untersuchungen mit dem
neuen Bronchospasmolytikum Hexoprenalin
Arzneim.-Forsch. 20 (1970) 1755-1763
- (31) Strietzel, G.
Vergleichsprüfung verschiedener Anwendungsformen
von Clenbuterol, einer neuen bronchialerweiternden
Substanz
Prax. Pneumol. 29 (1975) 583-586
- (32) Taeger, D.
Früfung des Broncholytikums NAB 365 im Doppel-
blindversuch
Med. Klinik 70 (1975) 1052-1054
- (33) Uhl, C.
Akkumulative Dosiswirkungsstudie zum Einfluß von
NAB 365 und Fenoterol auf Lungenfunktionswerte,
Blutdruck, Pulsfrequenz und Allgemeinverträglichk
Arzneim.-Forsch. 24 (1974) 855-858

- (34) Vogt, R.; Rychel, F.
Akuter Vergleich von Sch 1000-, Berotec^R- und
Placebo- Dosier-Aerosol bei obstruktiven
Lungenerkrankungen
Therapiewoche 39 (1974) 4228-4234
- (35) Wellhöner, H.-H.
Allgemeine und systematische Pharmakologie und
Toxikologie
Springer Verlag Berlin Heidelberg New York (1975)
- (36) Winterberg, H.
Längerfristige und inhalative Therapie mit
Clenbuterol unter besonderer Berücksichtigung
der Wirkungsdauer
Med. Mschr. 29 (1975) 452-455
- (37) Weitowitz, H.-J.; Buchheim, F. W.; Weitowitz, R.
Zur Theorie und Praxis der Ganzkörperplethysmo-
graphie in der Lungenfunktionsanalyse
Prax. Pneumol. 21 (1967) 449-468

Anhang

Für detaillierte fachliche Beratung, Anleitung im wissenschaftlichen Vorgehen und geduldige Unterstützung im Verlaufe der langwierigen klinischen Prüfung möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. med. V. Schulz aufrichtig bedanken.

Den Herren Dr. Mey und K. Siller danke ich für die wissenschaftliche Beratung bei der Zusammenstellung der in dieser Prüfung durchgeführten statistischen Analysen, die sehr wertvoll war.

Letztlich möchte ich an dieser Stelle meinen Eltern danken, die mir die Durchführung dieser Prüfung ermöglichen, und denen ich letztere widme.

Lebenslauf

Am 17. Oktober 1954 wurde ich als zweiter Sohn des Kaufmannes Hans Kanitz und dessen Ehefrau Dorothea in New York, New York, U.S.A., geboren.

Im September 1960 wurde ich in die Elementary School of Ardsley, New York, eingeschult und wechselte nach drei Jahren in die Middle School of Ardsley über. 1965 erfolgte der Umzug in die Bundesrepublik Deutschland und die Aufnahme in die Hohe Landesschule von Hanau. Im Jahre 1967 wechselte ich in die Dependence dieser Schule um, die später ein selbständiges Gymnasium wurde und den Namen "Otto-Hahn-Schule" erhielt. An dieser Schule legte ich im Mai 1973 meine Reifeprüfung ab.

Zum Wintersemester 1973/1974 wurde ich zum Studium der Humanmedizin an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz zugelassen und bestand im August 1975 die medizinische Vorprüfung. Im März 1977 legte ich den ersten, im August 1978 den zweiten Abschnitt der ärztlichen Prüfung ab. Nach Abschluß des "Praktischen Jahres" an der Hessenklinik Rüsselsheim, in dessen Verlauf ich neben Chirurgie und innerer Medizin im Wahlfach Gynäkologie praktisch ausgebildet wurde, legte ich im Oktober 1979 den dritten Teil der ärztlichen Prüfung ab.

Im November 1979 begann ich meine Tätigkeit als Assistenzarzt auf der gynäkologisch-geburtshilflichen Abteilung der Hessenklinik Rüsselsheim und befinde mich in der Facharztweiterbildung der Gynäkologie und Geburtshilfe.

